

*С. Л. Кузнецов, В. Л. Горячкина, М. Ю. Иванова и Д. А. Цомартова*

## ГИСТОФИЗИОЛОГИЯ ЭПИДЕРМИСА

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. — чл.-кор. РАМН проф. С. Л. Кузнецов), ГБОУВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ

В настоящем обзоре литературы представлены сведения об общих принципах строения и функциях кератиноцитов, меланоцитов, дендритных клеток (ДК) и тактильных эпителиоцитах. Особое внимание уделено процессу кератинизации, формированию липидного барьера рогового слоя. Обсуждается вопрос о маркерах клеточных поверхностей стволовых и переходных клеток. Подробно изложены современные данные о строении и функции кератиносом, об участии их в процессе десквамации и образовании межклеточного цемента, состоящего в основе из полярных липидов. Показано, что липидный профиль межклеточного пространства рогового слоя меняется по направлению к поверхности эпидермиса. Значительная часть обзора посвящена данным, демонстрирующим функции кератиноцитов: синтез митогенов, хемокинов, привлекающих в эпидермис ДК и Т-лимфоциты; продукция антимикробных пептидов. В данном обзоре дискутируется вопрос о существовании двух типов тактильных эпителиоцитов, об участии ДК в процессе кератинизации, в передаче информации об антигене Т-лимфоцитам, а также приведены данные об участии меланоцитов в защитной функции эпидермиса.

**Ключевые слова:** кератиноциты, кератинизация, клетки Меркеля, Лангерганса, меланоциты

Цель данного обзора — представить современные сведения о структуре и функциях клеток эпидермиса — кератиноцитов, меланоцитов, тактильных эпителиоцитов и дендритных клеток, о регуляции межклеточных взаимоотношений в эпидермисе.

Эпидермис — это полидифференцированная система, основным клеточным диффероном которой являются кератиноциты, которые постоянно обновляются и дифференцируются (подвергаются кератинизации).

**Кератиноциты (КЦ)** составляют основную массу клеток эпидермиса (95%). Их структурная организация меняется от базального до рогового слоя [65]. Базальные клетки — низкой столбчатой формы, содержат много свободных рибосом, митохондрий, относительно слабо развитую гранулярную эндоплазматическую сеть, комплекс Гольджи. Наличие в цитоплазме базальных КЦ свободных и связанных рибосом обуславливает отчетливую ее базофилию. Эти клетки активно участвуют в синтезе кератина и подготовке к синтезу других специфических белков. В них обнаруживаются меланосомы и небольшое количество промежуточных филаментов (тонофиламентов), диаметр которых в базальном слое не превышает 3,5–4,5 нм, в дальнейшем их диаметр увеличивает-

ся до 9–10 нм. Эти филаменты состоят из кератинов, состав которых меняется в ходе дифференцировки от базального к роговому слою. Кератины рогового слоя имеют больше дисульфидных сшивок, поэтому у них высокая прочность и нерастворимость. КЦ базального слоя связаны между собой десмосомами. У человека описаны также щелевидные контакты (нексусы). Базальная часть клеток контактирует с базальной мембраной с помощью полудесмосом. Эпидермальные стволовые клетки (ЭСК), находящиеся в G<sub>0</sub>-периоде, в толстой коже располагаются в базальном слое, а в тонкой — в базальном и шиповатом. При делении часть из них превращаются в переходные клетки, другая часть клеток остаются в G<sub>0</sub>-периоде (многие из них длительно). Показано, что в эпидермисе и волосяных фолликулах стволовые клетки могут находиться в покое в течение 8–10 нед [70]. Цитоплазма стволовых клеток заполнена свободными рибосомами, митохондриями и меланосомами, кератиновых филаментов мало, а ядерный хроматин распределен диффузно. Однако морфологические признаки не позволяют провести четкую границу между стволовыми и переходными клетками. Поэтому для идентификации стволовых клеток предложены несколько маркеров: кератин 19 [66], интегрин β-1, внутриклеточный

### Сведения об авторах:

*Кузнецов Сергей Львович, Горячкина Валерия Львовна, Иванова Марина Юрьевна (e-mail: ivanova\_m\_y@mail.ru),*

*Цомартова Дибакан Асланбековна, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии,*

*ГБОУВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», 119991 Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2*

белок р63 [75]. Предполагаемые стволовые клетки экспрессируют высокий уровень интегрин  $\alpha$ -6, входящего в комплекс десмосом, и низкий уровень маркера клеточной поверхности (рецептор трансферрина), а также рецепторы витамина D<sub>3</sub>. Эти ЭСК составляют 8% от всех базальных КЦ [96]. Есть данные, что дефект стволовых клеток ведет к алопеции [32]. Однако все известные в настоящее время маркеры не позволяют точно отличать стволовые клетки от переходных клеток. Последние (в них больше тонофиламентов) могут сразу приступить к дифференцировке, а могут проделать 2–4 деления, переходя в супрабазальное положение. В таком случае на препарате обнаруживаются фигуры митоза 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. Межклеточная адгезия обусловлена наличием специфических адгезивных белков, среди них — десмоглеин, прикрепляющийся к плакоглобину, а также десмоколин, прикрепляющийся к десмоплакину [15]. Плакоглобин и десмоколин — адгезивные подплазмолеммальные белки, к которым прикрепляются тонофиламенты 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 плазмолемме, что связано с наличием у этих пациентов аутоантител к десмоглеину и десмоколину [15].

Шиповатый слой представлен 3–4 рядами клеток в тонкой коже (волосистая часть кожи) и до 10 и более — в толстой (ладони и подошвы). По ультраструктуре шиповатые КЦ сходны с базальными, но отличаются от последних более развитой системой тонофиламентов, которые, с одной стороны, идут к многочисленным десмосомам, а с другой — формируют специфическую сеть в цитоплазме. Одной из особенностей этой сети является своеобразное расположение тонофиламентов вокруг ядра, которое, 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 поверх-

ности кожи. В этих КЦ появляются специфические гранулы — пластинчатые гранулы (ПГ), или кератиносомы (гранулы Одланда). Это — плотные, окруженные мембраной гранулы, чаще овальной формы, размером 300–400×100–150 нм. При электронно-микроскопическом изучении в них выявляются чередующиеся темные и светлые пластинки. Эти ламеллярные тельца содержат керамиды, гликолипиды, фосфолипиды, свободный стерин, ряд гидролитических ферментов, а также антимикробные пептиды дефензин и кателицидин [37, 57, 87]. Как правило, кератиносомы располагаются по всей цитоплазме более или менее равномерно, но в клетках следующего слоя (зернистого), количество гранул увеличивается, а также отмечается их локализация под плазмолеммой.

Зернистый слой представлен 2–3 рядами овальных клеток (в толстой коже — 5–6 рядов), в цитоплазме которых находятся кератогиалиновые гранулы, хорошо видные под световым микроскопом. Эти гранулы содержат богатый гистицином белок филаггрин, способствующий агрегации и стабилизации тонофиламентов. При электронно-микроскопическом изучении кератогиалиновые гранулы выглядят как участки тонофиламентов, погруженных в мелкозернистый матрикс, окруженный свободными рибосомами. Помимо синтеза филаггрина, КЦ зернистого слоя синтезируют еще ряд специфических белков; среди них — кератолинин, лорикрин, инволюкрин [6, 57]. Эти белки накапливаются под плазмолеммой, утолщая ее до 150 нм и превращая в оболочку. В зернистых КЦ при этом происходят ряд процессов, характерных только для кератинизации. В верхних клетках зернистого слоя ПГ, располагающиеся под оболочкой, путем экзоцитоза выбрасывают ламеллярные компоненты в межклеточное пространство, тем самым способствуя появлению в нем липидов. Сигналом для секреции кератиносом является изменение концентрации кальция [29]. Липиды принимают участие в создании водонепроницаемого барьера, в связывании клеток между собой, а также в процессе слущивания [37, 38, 40, 41]. Гидролитические ферменты лизосом способствуют разрушению ядер, митохондрий, комплекса Гольджи и других органелл, при этом субплазмолеммальный слой и тонофиламенты сохраняются [27, 73]. Последние окружены электронно-плотным матриксом, состоящим из филаггрина. Такие клетки, лишенные ядер и других органелл, составляют блестящий слой эпидермиса ладоней и подошв. После описанных преобразований КЦ еще больше уплотняются и приобретают форму четырнадцатиграммника. Такая форма обеспечи-

вает наиболее компактную укладку их в столбики, что способствует повышению защитной функции эпидермиса [39]. В этих клетках постепенно происходят ряд биохимических процессов. Во-первых, изменяется сам кератин. Между отдельными пептидами и внутри каждого из них образуются дисульфидные связи, обуславливая нерастворимость кератина. Во-вторых, в глубокой зоне рогового слоя начинается разрушение филагрина (в верхних отделах рогового слоя филагрин не обнаруживается). Катаболизм филагрина приводит к образованию гистидина и уриконовой кислоты. Последняя защищает кожу от ультрафиолетовых (УФ) лучей, которые она поглощает. Помимо этого, в процессе катаболизма филагрина образуются вещества, обладающие большой гигроскопичностью и обеспечивающие благодаря этому сохранение воды в наружных слоях эпидермиса даже в условиях повышенной сухости. Под действием трансклутаминазы кератолинин оказывается сшитым  $\gamma$ -глутамил-лизинового связью, поэтому утолщенную оболочку корнеоцитов (ЭК) нередко называют маргинальной полосой или поперечно-сшитой оболочкой, причем ее одна треть представлена лорикрином [56]. В состав этой оболочки входят белок клатин, а также ряд богатых пролином белков [59, 91]. Таким образом, роговой слой эпидермиса представлен описанными выше ЭК. В толстой коже роговой слой может состоять из 15–20 слоев ЭК, в тонкой — из 3–4. Между ними располагается межклеточный «цемент», состоящий из смеси полярных липидов, керамидов (25%), холестерина (19%) и сульфата холестерина (2%). В роговом слое присутствуют также свободные жирные кислоты (26%) и фосфолипиды (7%) [9, 13]. ЭК содержат, по крайней мере, 9 фракций керамидов, некоторые из которых уникальны для эпидермиса и играют роль в процессах пролиферации, дифференцировки и апоптоза КЦ. Изменения в метаболизме этих липидов связывают с развитием атопического дерматита и псориаза [15, 99]. Особую роль играют линолевая и линоленовая кислоты, которые входят в состав ацилкерамидов, связывая соседние липидные пласты межклеточного пространства и обеспечивая их прикрепление к утолщенной оболочке ЭК [29, 45, 73]. Поэтому недостаток ацилкерамидов приводит к расслоению межклеточных мембраноподобных структур. При дефиците линолевой и линоленовой кислот в роговом слое встречаются участки, полностью лишенные липидов, в то время как в других участках наблюдается их избыток. Изменяется не только проницаемость рогового слоя, но и нарушается нормальная дифференцировка КЦ. Клинически это проявляется

сухостью, шелушением, зудом и покраснением кожи и связано с повышенным уровнем трансэпидермальной потери влаги [13, 51]. Липидный профиль межклеточного пространства рогового слоя изменяется по направлению к поверхности. Изменения строения липидной прослойки происходят благодаря ферментам, выделяемым клетками зернистого слоя в межклеточное пространство [13, 29, 44, 73]. В эпидермисе существует строгое динамическое равновесие между количеством слущивающихся и делящихся базальных КЦ. Это равновесие зависит от внешних и внутренних факторов. Так, при усилении трения и удалении рогового слоя увеличивается пролиферативная активность базальных клеток. В норме деление базальных КЦ происходит каждые 200–400 ч. Другим ярким подтверждением существования динамического равновесия является увеличение площади базального слоя за счет складчатости обращенной к дерме поверхности эпидермиса в толстой коже (слабо выражена в тонкой коже). Полагают, что процессы десквамации заложены в программе кератинизации, они строго координированы, регулируются и связаны с когезией клеток [10, 27]. Одним из главных процессов при десквамации является протеолиз, происходящий под действием ряда протеолитических ферментов (химотрипсин, трипсин, серин-протеазы и др.) и разрушающий десмосомы. Полагают также, что десквамация связана с десульфатированием холестеринасульфата под действием ферментов, выделяемых кератиносомами и разрушающих цементирующее межклеточное вещество. На десквамацию влияют такие факторы, как активность протеаз, окислительное повреждение белков, наличие ингибиторов протеаз, содержание внеклеточного кальция, кислотность среды [10, 29, 37, 81, 82, 93, 104, 105]. Продолжительность жизненного цикла КЦ изменяется при заболеваниях кожи, сопровождающихся нарушением кератинизации. В основе этих изменений — нарушение активности специфических ферментов кератинизации (протеаз, участвующих в деградации десмосом). Основные морфологические изменения (гиперкератоз, истончение шиповатого 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 их количества [93].

Ороговение КЦ — главный, но не единственный процесс, обеспечивающий функции эпидермиса. В последнем из предшественников под действием УФ-лучей образуются активные метаболиты и

рецепторы витамина D<sub>3</sub>. Однако кожа — это не только орган, который отвечает за синтез витамина D<sub>3</sub>, но и орган-мишень. Витамин D<sub>3</sub> регулирует внутриклеточное содержание кальция, который является триггером дифференцировки — запускает синтез кератолина из предшественников, модулирует рост эпидермиса, кератинизацию [21, 32, 84, 102]. Под действием УФ-лучей КЦ выделяют фактор некроза опухолей, который, как известно, вызывает апоптоз [86]. Помимо этого, солнечные лучи модулируют синтез кератиноцитами интерлейкина-1 (ИЛ-1), вызывают их пролиферацию и миграцию [30]. КЦ способны катаболизировать тимидин до тимина [62], принимают активное участие в метаболизме стероидных гормонов, которые, в свою очередь, контролируют их пролиферацию и дифференцировку [64]. КЦ синтезируют ряд важных митогенов: фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста, эпидермальный фактор роста, а также эндотелин-1 [18, 20, 43]. Показано, что фактор роста фибробластов активен на ранних этапах репарации, в то время как инсулиноподобный и эпидермальный факторы роста-2 действуют и на ранних, и на поздних этапах раневого повреждения [20]. Эндотелин-1 вызывает аутокринную пролиферацию КЦ, а также является сильным митогеном для меланоцитов, помимо этого, контролирует миграцию меланоцитов, стимулирует активность тирозиназы и образование отростков, через которые меланосомы «поступают» в КЦ, в ответ на УФ-излучение [48, 53]. КЦ участвуют в синтезе специфического фактора ангиогенеза, имеющего значение как при физиологической регенерации, так и в патологических условиях. КЦ, подобно ретикулярным эпителиоцитам тимуса, синтезируют вещества типа тимозина и тимопэтина [8].

КЦ формируют специфический барьер, экспрессируя на своей поверхности молекулы главного комплекса гистосовместимости, что сближает их с антигенпредставляющими клетками. Эти молекулы — инструмент «презентации» антигенов Т-лимфоцитам, что является пусковым моментом иммунного ответа. В условиях активации на поверхности КЦ экспрессируются молекулы CD40, CD80. Выделяя хемокины, КЦ привлекают в эпидермис клетки Лангерганса и Т-лимфоциты [86]. Таким образом, КЦ участвуют в запуске воспалительной реакции на участках, где нарушена целостность кожных покровов [100]. КЦ продуцируют целый ряд цитокинов, подобных макрофагальным: ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, ИЛ-19, а также колониестимулирующие факторы — гранулоцитарно-макрофагальный и моноцитарно-макрофагальный [2, 6, 54, 79]. КЦ

вырабатывают антимикробные протеины и пептиды — β-дефензин, катестатин, кателицидин, которые оказывают прямое антимикробное действие и инициируют выработку цитокинов [5, 17, 25, 77]. Дисфункция кателицидина приводит к развитию атопического дерматита, псориаза, розацеи [25, 76, 77, 85, 90]. Главным фактором, регулирующим экспрессию кателицидина, является витамин D<sub>3</sub>, поэтому его использование весьма существенно при лечении кожных заболеваний [35, 60, 70, 79]. КЦ активно включаются в борьбу с патогенами и благодаря наличию Toll-подобных рецепторов (TLRs). TLRs в основном экспрессированы на поверхности клеток (преимущественно активны против бактериальных клеток), а часть из них — во внутриклеточных компартментах. TLRs найдены также в меланоцитах и в дендритных клетках. TLRs реагируют на микробные лиганды, могут активизироваться β-дефензином, фибриногеном. КЦ посредством активации TLRs могут играть ключевую роль в определении типа последующего иммунного ответа в коже против конкретного возбудителя и в регуляции процесса воспаления и заживления ран [17, 67, 80, 89, 97]. Так, активация TLRs ведет к продукции антибактериальных пептидов, цитокинов. Среди последних необходимо отметить ИЛ-8, ответственный за привлечение нейтрофилов, базофилов, моноцитов и лимфоцитов в эпидермис [28, 61, 78, 79, 89].

Действие повреждающих факторов и определенные патологические условия приводят к активации КЦ, которые мигрируют, пролиферируют, синтезируют ростовые факторы и продуцируют специальные кератиновые белки. Анализ этих процессов свидетельствует о существовании клеточного цикла КЦ [40]. Начало этого цикла связано с выделением ИЛ-1, который проявляет аутокринные свойства, вызывая пролиферацию и миграцию КЦ [71, 72, 98]. ИЛ-1 служит, кроме того, паракринным сигналом для эндотелиальных клеток, фибробластов, усиливая в коже их миграцию, пролиферацию и синтетическую активность. ИЛ-1 также является хемоактиватором лимфоцитов. Лимфоциты, выделяя γ-интерферон, вызывают экспрессию синтеза кератина 17, что, в свою очередь, приводит к сокращению КЦ [40]. Активированные КЦ продуцируют поверхностные клеточные маркеры (межклеточные адгезионные молекулы), фактор некроза опухолей [61]. Активированные фибробласты мигрируют, пролиферируют и выделяют трансформирующий фактор роста, воздействующий на КЦ. Получив этот паракринный сигнал, КЦ продуцируют кератин 5 и 14, т.е. деактивируются и возвращаются к нормальной дифференцировке [42]. Таким

образом, процессы активации – деактивации, а также изменения экспрессии синтеза кератинов контролируются факторами роста и цитокинами, продуцируемыми самими КЦ и окружающими клетками [36, 42, 68].

**Меланоциты (МЦ)** составляют 10–25% клеток базального слоя эпидермиса. Эти многоотростчатые клетки отличаются от КЦ отсутствием тонофиламентов и десмосом, наличием особых структур — меланосом, которые содержат меланин, а также микрофиламентов, выполняющих сократительную функцию и участвующих в освобождении меланосом из клетки путем экзоцитоза. Ключевой аминокислотой в синтезе меланина является тирозин. В меланосомах тирозин под действием тирозиназы трансформируется в диоксифенилаланин, а затем окисляется до дофамина. Полимеризация продуктов окисления тирозина приводит к образованию пигмента, окрашивающего кожу [1]. Все эти сложные превращения происходят в пигментных клетках благодаря хорошо развитому рибосомальному аппарату (синтез тирозина), комплексу Гольджи (формирование премеланосом). Внутри премеланосом синтезируется и накапливается меланин. Меланосомы содержат ламеллярные структуры и располагаются в окооядерной зоне, окружая ядро, тем самым защищая ДНК от повреждающего воздействия УФ-лучей. Около 50% УФ-излучения поглощается в эпидермисе. По мере созревания меланинов меланосомы перемещаются из центральной части МЦ в его отростки, затем путем экзоцитоза покидают их. В дальнейшем КЦ фагоцитируют меланосомы. Каждый МЦ функционально связан примерно с 35–40 КЦ, образуя вместе с ними эпидермально-меланиновую единицу (ЭМЕ). Число активных ЭМЕ на единице площади варьирует в разных участках тела, но отношение количества МЦ к КЦ остается постоянным. В цитоплазме базальных КЦ меланосомы группируются в комплексы, образуя защитный слой. КЦ в процессе дифференцировки поднимаются к поверхности эпидермиса перенося «захваченный» пигмент до рогового слоя [1, 26]. Количество и распределение МЦ зависит от пола, возраста, области тела и пр. Стимулируют эпидермальную пигментацию такие факторы, как меланоцитостимулирующий гормон, МС-либерин, фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста, эндотелин, адренокортикотропный гормон, УФ-лучи [26, 48, 54, 58]. К экзогенным факторам, стимулирующим меланогенез, относятся рентгеновские лучи, кофеин, фолиевая и пантотеновая кислоты, витамин В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub>, А-гипоавитаминоз, С-авитаминоз. В то же время, лазерное облуче-

ние, катехоламины (конкурируя за тирозин с тирозиназами), ацетилхолин, мелатонин тормозят образование меланина. Под действием УФ-лучей происходит усиление пигментации кожи — «загар», связанное только с увеличением активности функциональных клеток, в которых под действием УФ-лучей усиливается процесс меланогенеза. Количество МЦ при этом остается неизменным [24]. Усиление пигментации объясняется тем, что при воздействии УФ-лучей КЦ продуцируют факторы роста, вызывающие увеличение синтеза меланина [3, 30, 31]. Наличие меланосом в пигментных клетках и КЦ способствует, с одной стороны, удержанию необходимого количества УФ-лучей для синтеза витамина D, с другой — защищает подлежащие ткани от их проникающего действия. Меланин также может защищать кожу, тормозя свободнорадикальные реакции. Процесс окисления липидов связан с интенсивным фагоцитозом и активацией окислительных ферментов. При контакте пигментных гранул с фагосомами свободнорадикальные продукты инактивируются на меланиновой матрице и не выходят в окружающую среду.

**Тактильные эпителициты (ТЭ)**, или клетки Меркеля, впервые были описаны в 1875 г. Значительное количество этих клеток обнаруживается в участках кожи, отличающихся высокой тактильной чувствительностью. ТЭ располагаются поодиночке или группами (до 20 клеток), содержат хорошо развитый комплекс Гольджи, гранулярную эндоплазматическую 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 нейронспецифическую энолазу, метэнкефалин, бомбезин, серотонин, вазоактивный кишечинальный полипептид [47, 49, 95]. Такое строение ТЭ свидетельствует о том, что эти клетки, помимо механорецепции (общепринятая точка зрения), оказывают паракринное влияние на окружающие ткани. ТЭ принимают участие в регуляции регенерации эпидермиса и нервных волокон, расположенных в сосочковом слое дермы. Паракринное действие ТЭ выражается в освобождении гистамина тучными клетками и регуляции тонуса и проницаемости кровеносных капилляров сосочкового слоя [94]. Существуют гипотезы, что ТЭ участвуют в «магниторецепции». Меланосомы посредством элементов цитоскелета связаны с ионными каналами мембран. Движение мелано-

сом вследствие изменения магнитного поля может приводить к возникновению мембранного потенциала, передающегося на чувствительные нервные окончания [55]. Существует предположение, что ТЭ участвуют в контроле и формировании специфического узора на поверхности кожи [55]. В настоящее время дискутируется вопрос о происхождении этих клеток, а также о гетерогенности их популяции. Общеизвестно, что к ТЭ 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 [46, 63, 94, 95, 106]. Общеизвестно, что источником развития ТЭ является нервный гребень [106], однако высказано предположение, что ТЭ имеют эпидермальный источник развития. Косвенным показателем эпидермального происхождения ТЭ считают наличие кератиновых филаментов, состоящих в основном из цитокератина 20, который является маркером ТЭ [69, 88]. Более того, источником ТЭ могут быть эпидермальные стволовые клетки [103].

**Дендритные клетки (ДК)**, или внутриэпидермальные макрофаги, составляют примерно 3% всех клеток эпидермиса. Они осуществляют захват антигенов, их обработку и представление лимфоцитам, инициируя иммунные реакции. Предшественники ДК, происходящие из стволовой клетки крови, мигрируют в эпидермис, где они, созревая под действием факторов микроокружения (в частности, цитокинов, выделяемых КЦ), приобретают маркеры, свойственные ДК. В случае отсутствия повреждения кожи и локальных проявлений биологической агрессии через 3 нед после миграции клетки-предшественники в эпидермис ДК завершают там свой жизненный цикл [52, 83, 92]. Тела ДК располагаются в базальном слое и глубокой части шиповатого слоя эпидермиса, а их длинные ветвящиеся отростки доходят до зернистого слоя. Электронно-микроскопические исследования ДК показывают, что их тела и отростки не образуют межклеточных контактов с КЦ. ДК имеют умеренно развитые цистерны гранулярной и агранулярной эндоплазматической сети, митохондрии, комплекс Гольджи, лизосомы, многочисленные промежуточные (виментиновые) филаменты, небольшое число липидных капель и особые мембранные гранулы (гранулы Бирбека) — пузырьки в форме теннисной ракетки (ПФТР). ДК содержат в среднем около 300 ПФТР, причем их количество в базально лежащих клетках значительно меньше, чем в клетках, расположенных супрабазально. ПФТР продуцируют

лангерген, который, как полагают, блокирует вирусы и предотвращает тем самым вирусную инфекцию [34, 101]. Описано увеличение количества этих гранул при ряде патологических процессов: контактной гиперчувствительности, вирусной инфекции, опухолевых заболеваниях [12, 23]. ДК — своеобразные контролеры кинетики КЦ благодаря тому, что они не только накапливают кейлоны, адреналин и интерферон (именно эти вещества регулируют деление и миграцию КЦ), но и синтезируют ряд цитокинов, оказывающих регулирующее действие на КЦ [74]. Косвенным подтверждением участия ДК в процессе кератинизации является их обнаружение только в ортокератических участках эпидермиса, в то время как под очагами паракератоза эти клетки отсутствуют. Помимо этого, в онтогенезе появление ДК (14-я неделя внутриутробного развития) почти точно совпадает с образованием зернистого слоя в эпидермисе и началом кератинизации. Наконец, при заболеваниях, связанных с нарушением кератинизации, количество этих клеток снижается, они становятся менее отростчатыми [12].

Одной из функций ДК является участие в образовании эпидермальных пролиферативных единиц (ЭПЕ). Одна ЭПЕ представляет собой столбик, состоящий примерно из 10 базальных, 20 шиповатых, 3–4 зернистых клеток, 5–7 роговых чешуек. Подсчитано, что у человека в тонкой коже на площади в 1 мм<sup>2</sup> обнаруживается от 200 до 700 ДК, а в толстой — всего 50–60 клеток. Поэтому в эпидермисе толстой кожи менее выражена столбчатость. При повреждении ДК столбчатая организация эпидермиса нарушается, что ведет к утолщению пласта [11, 50]. Главными продуктами активированной ДК являются интерлейкины, фактор некроза опухолей, некоторые факторы роста и другие сигнальные молекулы. Под их влиянием инициируется сосудистая реакция, что создает условия для выхода клеток крови в очаг воспаления. Определяющим функциональным свойством ДК является их способность активировать иммунные реакции путем стимуляции покоящихся клонов антигенспецифических Т-клеток. Среди мембранных молекул ДК следует выделить продукты генов главного комплекса гистосовместимости. Однако ДК способна выполнять свои функции только при наличии на ее поверхности специфических молекул, обеспечивающих дополнительный сигнал Т-хелперу, без которого последний не может быть активирован для вступления в иммунный ответ. Экспрессия таких молекул происходит лишь после миграции ДК в региональный лимфатический узел. Уже в токе лимфы они меняют свой фенотип, пре-

вращаясь в так называемые вуалевые клетки. Вместе со строением существенно изменяются и свойства клеток. Меняется набор мембранных рецепторов, ослабевает способность клеток к фагоцитозу и обработки антигена и, вместе с тем, появляется свойство зрелой ДК — способность представлять антиген Т-хелперу. После антигенной стимуляции Т-клетки вступают в процесс пролиферации и дифференцировки, образуя активные хелперные CD4<sup>+</sup> Т-клетки и киллерные CD8<sup>+</sup>-клетки. Зрелые хелперные Т-клетки активируют В-лимфоциты к пролиферации и дифференцировке в антителопродуцирующие клетки — плазмциты [14, 22]. Еще одной важной особенностью ДК является присутствие антигена Т-6 (дифференцированного маркера Т-лимфоцитов). Путем рецепторно-опосредованного эндоцитоза этот антиген попадает в клетку и сначала обнаруживается в окаймленных пузырьках, а затем в гранулах ПФТР [14]. ДК играют важную роль в защите против опухолей кожи. Полагают, что возникновение рака кожи под действием УФ-лучей связано с их способностью нарушать экспрессию главного комплекса гистосовместимости ДК [33]. Более того, сильное УФ-облучение вызывает не только угнетение функциональной активности ДК, но и их исчезновение. В таких или подобных ситуациях сохраняются ДК Гринштейна (ДКГ) — антигенпредставляющие клетки, устойчивые к действию УФ-лучей, непосредственно стимулирующие активность регуляторных Т-лимфоцитов. В результате наблюдается подавление или полное отсутствие иммунного ответа. ДКГ — атипичные ДК, составляют 1–3% всех клеток эпидермиса, развиваются из моноцитов крови и выполняют роль внутриэпидермальных макрофагов [4, 23]. ДКГ имеют морфологические признаки, роднящие их с ДК. Однако на поверхности ДКГ отсутствуют рецепторы Fc-фрагмента иммуноглобулинов и C1-компонента комплемента. ДКГ, в отличие от ДК, экспрессируют на своей поверхности антиген, являющийся маркером периферических лимфоцитов, и взаимодействует с регуляторными внутриэпидермальными лимфоцитами, подавляя иммунные реакции в коже. Функция ДКГ до конца не выяснена. Есть данные об участии ДКГ в лизисе трансформированных КЦ. Существует точка зрения, что это — антигенпредставляющие клетки [6].

Представляет интерес информация о связи ДК с ВИЧ-инфекцией. Показана тропность вируса к ДК [34]. Высказано предположение, что ДК могут иметь значение в патогенезе этого заболевания. Они являются первичными мишенями и

резервуаром накопления ВИЧ и последующего заражения Т-хелперов [7, 34].

**Внутриэпидермальные лимфоциты (ВЭЛ)** всегда находятся в эпидермисе в том или ином количестве (до 1%). Это — субпопуляция Т-лимфоцитов (регуляторные, хелперы, цитотоксические, клетки-памяти). Взгляды на их функции весьма противоречивы. ВЭЛ напрямую (без процессинга) распознают своими рецепторами микробные антигены и антигены собственных измененных клеток, углеводы и белки теплового шока, образуемые поврежденными КЦ, регулируют иммунный ответ, уничтожая активированные макрофаги. ВЭЛ производят факторы роста, необходимые для заживления раны, продуцируют перфорин и гранзим В. Таким образом, ВЭЛ участвуют в элиминации из кожи злокачественных и индуцированных вирусом клеток, регулируют пролиферативную активность КЦ [5, 6].

Таким образом, приведенные в настоящем обзоре данные указывают на сложную гистофизиологическую организацию эпидермиса и его клеточную структуру, взаимодействия его клеток в процессе кератинизации, его уникальные физиологические возможности. Современные исследования свидетельствуют о том, что КЦ в условиях активации участвуют в запуске воспалительных реакций, регулируют процесс воспаления и заживления ран, координируют взаимодействие иммунных клеток, т.е. являются важным элементом многоуровневой иммунной защиты.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А. Г., Банин В. В. и Ноздрин В. И. Меланоциты кожи. Морфология, 2009, т. 136, вып. 5, с. 81–89.
2. Белова О. В., Арион В. Я. и Сергиенко В. И. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи. Иммунология, аллергология, 2008, № 1, с. 41–53.
3. Боровик Т. Э., Макарова С. Г., Дарчия С. М. и др. Кожа как иммунный орган. Педиатрия, 2010, № 80, № 2, с. 132–136.
4. Зимица И. В. и Лопухин Ю. М. Кожа как иммунный орган: клеточные элементы и цитокины. Иммунология, 1994, № 1, с. 8–13.
5. Караулов А. В., Быков С. А. и Быков А. С. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. М., Бином, 2011.
6. Мяделец О. Д. и Адашкевич В. П. Морфофункциональная дерматология. М., Мед. лит-ра, 2006.
7. Попович А. М. Иммуноterapia при ВИЧ-инфекции рекомбинантными интерлейкинами-2. СПб., Знаменитые университеты, 2004.
8. Скрипкин Ю. К. и Лезвинская Е. М. Кожа — орган иммунной системы. Вестн. дерматол., 1989, № 10, с. 14–18.
9. Соколов В. Е. и Степанова Л. В. Внеклеточный компармент эпидермиса млекопитающих. Изв. АН СССР, серия биол., 1990, № 4, с. 542–555.

10. Степанова Л. В. Новое в исследовании кожи млекопитающих (кератин, водный барьер, десквамация). В кн.: Актуальные проблемы морфологии и экологии высших позвоночных. М., изд. Ин-та эволюционной морфологии и экологии животных им. А. Н. Северцева АН СССР, 1988, ч. 1, с. 5–74.
11. Суханов А. Ф. и Мяделец О. Д. Роль внутриэпидермальных макрофагов (клеток Лангерганса) в структурно-функциональной организации эпидермиса. *Арх. анат.*, 1988, т. 94, вып. 4, с. 81–86.
12. Цветкова Г. М., Мордовцева В. В., Вавилов А. М. и др. Патоморфология болезней кожи: Руководство для врачей. М., Медицина, 2003.
13. Эрнандес Е. И., Марголина А. А. и Петрухина А. О. Липидный барьер кожи и косметические средства. *Косметика и медицина*, 2003.
14. Ярилин А. А. Изменение иммунной системы при старении. *Эстетическая медицина*, 2003, № 2(3), с. 202–213.
15. Akiyama M., Sugiyama-Nakagiri Y., Sakai K. et al. Mutation in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. *J. Clin. Invest.*, 2005, v. 115, p. 1777–1784.
16. Amaga I. M. Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. *J. Amer. Acad. Dermatol.*, 2003, v. 48, № 2, p. 244–252.
17. Aung G., Niyonsaba F., Ushio H. et al. A neuroendocrine antimicrobial peptide, catestatin, stimulates interleukin-8 production from human keratinocytes via activation of mitogen-activated protein kinases. *J. Dermatol. Sci.*, 2011, v. 61, № 2, p. 142–144.
18. Ballaun C., Weninger W., Uthman A. et al. Human keratinocytes express the three major forms of vascular endothelial growth factor. *J. Invest. Dermatol.*, 1995, № 1, p. 7–10.
19. Bauer J., Bahmer F. A., Worl J. et al. A strikingly constant ratio exists between Langerhans cells and other epidermal cells in human skin. *J. Invest. Dermatol.*, 2001, v. 116, p. 313–318.
20. Bhora F. Y., Dudkin, B. J., Batzri S. Aly et al. Effect of growth factors on cell proliferation and epithelialisation in human skin. *J. Surg. Res.*, 1995, v. 59, № 2, p. 236–244.
21. Bikkle D. D. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Biol. Chem.*, 2011, v. 392, № 7, p. 643–651.
22. Black A. P.B., Ardern-Jones M. R., Kasproicz V. et al. Human keratinocytes induction of rapid effector function in antigen-specific memory CD4<sup>+</sup> T-cells. *Eur. J. Immunol.* 2008, v. 37, № 6, p. 1485–1493.
23. Bosset F., Soler P. and Hance A. J. The Langerhans cells in human pathology. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1986, v. 465, p. 324–339.
24. Bowen A. R., Hanks A. N., Allen S. M. et al. Apoptosis regulators and responses in human melanocytic cells. *J. Invest Dermatol.*, 2003, v. 120, № 1, p. 48–55.
25. Braff M. H., Zaiou M., Fierer J. et al. Keratinocyte production of cathelicidin provides direct activity against bacterial skin pathogens. *Infect. Immun.*, 2005, v. 73, № 10, p. 6771–6781.
26. Brener M. and Hearing V. J. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochem. Photobiol.*, 2008, v. 84, № 3, p. 539–549.
27. Burge S. Cohesion of the epidermis. *Br. J. Dermatol.*, 1994, v. 131, p. 153–159.
28. Büchan A. S., Shauber J., Hultsch T. et al. Pimerolimus enhance TLR2/6- induced expression of antimicrobial peptides in keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 2008, v. 128, № 11, p. 264–265.
29. Candy E. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2005, v. 6, № 4, p. 328–340.
30. Chen J. D., Lapiere J. C., Sander D. N. et al. Interleukin-1 alpha stimulates keratinocytes migration through an epidermal growth factor transformations growth factor-alpha-independent pathway. *J. Invest. Dermatol.*, 1995, v. 104, № 5, p. 729–733.
31. Chen N., Hu Y., Zi W. H. et al. The role of keratinocyte growth factor in melanogenesis: a possible mechanism for the initiation of solar lentigines. *Experim. Dermatol.*, 2010, v. 19, № 10, p. 865–872.
32. Cianferotti L., Cox M., Skorija K. and Demay M. B. Vitamin D receptors is essential for normal Keratinocytes stem cell function. *Proc. Natl. Acad. USA.*, 2007, v. 104, № 22, p. 9428–9433.
33. Czernilewski J. M., Masouye J., Pisani A. et al. Effect of chronic sun exposure on human Langerhans cell densities. *Photodermatology*, 1988, № 5, p. 116–120.
34. De Witte L., Nabatov A., Poin M. et al. Langerin is a natural barrier to HIV-1 transmission by Langerhans cells. *Nat. Med.*, 2007, v. 13, № 3, p. 367–371.
35. Dombrovsky J., Peric M., Kolgin S. et al. Control of cutaneous antimicrobial peptides by vitamin D<sub>3</sub>. *Arch. Dermatol. Res.*, 2010, v. 302, № 6, p. 401–408.
36. Eckert R. L., Crish J. G. and Robinson N. A. The epidermal keratinocytes as a model for the study of gene regulation and differentiation. *Physiol. Rev.*, 1997, v. 77, p. 3978–4244.
37. Egelrud T. Desquamation in the stratum corneum. *Acta Dermatol. Venereol. Suppl.*, 2000, v. 208, p. 44–45.
38. Elias P., K. Feinold, M. Fartash. Epidermal lamellar body us a multifunctional secretory organells. In: *Skin Barrier*. New York, Taylor and Francis, 2006, p. 261–262.
39. Elias P., Feingold K. and Plahz J. The skin as an organ of protection. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General of Medicine*, New York, Mc Graw-Hill, 2003, p. 107–118.
40. Fartasch M., Bassukas I. D. and Diepgen T. L. Structural relationship between epidermal lipids lamellae, lamellar bodies and desmosomes in human epidermis: an ultrastructure study. *Brit. J. Dermatol.*, 1993, v. 28, p. 1–9.
41. Feingold K. R. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. *J. Lipid Res.*, 2008, № 2, p. 1–39.
42. Fredberg J. M., Tomic-Canic M., Komine M. et al. Keratin and the keratinocyte activation cycle. *J. Invest. Dermatol.*, 2001, v. 116, p. 633–640.
43. Goldine M. E. Human fibroblast and keratinocyte syntgesis of eicosanopids in respons to interleikin 1. Evidence for fibroblast heterogeneity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1988, v. 548, p. 108–114.
44. Hachem J. P. Serine protease signaling of epidermal permeability barrier homeostasis. *J. Invest. Dermatol.*, 2006, v. 126, p. 2074–2086.
45. Haftek M. Stratum corneum. *Ann. Dermatol. Venerol.*, 2002, v. 129, p. 117–122.
46. Halata Z., Grim M. and Bauman K. I. Frederich Sigmund Merkel and his «Merkel cell», morphology, development and physiology: review and new results. *Anat. Rec. Part A*, 2003, v. 271, p. 225–239.
47. Hansson S. R. and Hoffman B. J. Transient expression of a functional serotonin transporter in Merkel cells during late gestation and early postnatal rat development. *Brain Res.*, 2000, v. 130, p. 401–409.

48. Hara M., Yaar M. and Gilchrist B. A. Endothelin-1 of keratinocyte origin is a mediator of melanocyte dendricity. *J. Invest. Dermatol.*, 1995, v. 105, № 6, p. 744–748.
49. Hartschug W., Weihe E., Yanaiharu N. et al. Immunohistochemical localization of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in Merkel cells of various mammals evidence for a neuromodular function of the Merkel cell. *J. Invest. Dermatol.*, 1983, v. 81, p. 361–364.
50. Hoath S. B. and Leachy D. G. The organization of human epidermis: functional epidermal units and phi proportionality. *J. Invest. Dermatol.*, 2003, v. 121, № 6, p. 1440–1446.
51. Holleran W. M., Takagi Y. and Uchida Y. Epidermal sphingolipids: metabolism, function, and roles in skin disorders. *FEBS Lett.*, 2006, v. 580, № 23, p. 5456–5466.
52. Hurtley S. M. Langerhans cells acquire antigens on skin with dendrites. *Science*, 2010, v. 327, p. 251–256.
53. Imokawa G., Miyagishi M. and Yada Y. Endothelin-1 as a new melanogen: coordinated expression of gene and the tyrosinase gene in UVB-exposed human epidermis. *J. Invest. Dermatol.*, 1995, v. 105, № 1, p. 32–37.
54. Imokawa G., Yada Y., Morisaki N. et al. Granulocyte-macrophage-colony-stimulatory factor is an intrinsic keratinocyte-derived growth factor for human melanocyte in UVA- induced melanosis. *Biochem. J.*, 1996, v. 313, p. 625–631, 662.
55. Irmak M. K. Multifunctional Merkel cells: their roles in electromagnetic reception, finger-print formation, Reiki, epigenetic inheritance and hair form. *Med. Hypotheses*, 2010, v. 75, № 2, p. 272–273.
56. Ishide-Yamamoto A., Takahashi H. and Jizuke H. Loricrin and human skin diseases: a molecular basis of loricrin keratodermas. *J. Biol. Chem.*, 1998, v. 273, № 28, p. 17375–17380.
57. Jones P. L. and Jones F. S. Tenacin-C in development and disease: gene regulation and cell function. *Matrix Biol.*, 2000, v. 19, № 7, p. 581–596.
58. Jyengar B. The role of melanocytes in the repair of UV related DNA damage in keratinocytes. *Pigment Cell Res.*, 1998, v. 11, № 2, p. 110–113.
59. Kalinin A., Marekov L. N. and Steinert P. M. Assembly of the epidermal cornified cell envelope. *J. Cell Sci.*, 2001, v. 114, p. 3069–3070.
60. Kim S. K., Park S. and Lee E. S. Toll-like receptors and antimicrobial peptides expressions of psoriasis: correlation with serum vitamin D level. *J. Korean Med. Sci.*, 2010, v. 25, № 10, p. 1506–1512.
61. Kolde G., Schulze-Osthoff K., Meyer M. et al. Immunohistological and immunoelectron microscopic identification of TNF alpha in normal human and murine epidermis. *Arch. Dermatol. Res.*, 1992, v. 284, p. 154–158.
62. Kugelman L. C., Coifman L. M., Hough L. M. et al. Human keratinocytes catabolise thymidine. *J. Invest. Dermatol.*, 1988, v. 137, p. 353–355.
63. Lucars A. and Brand G. B. Current considerations of about Merkel cell. *Europ. J. Cell Biol.*, 2007, v. 86, p. 243–251.
64. Malewich Z., Show C. B. and Sontheimer R. D. Endocrinol., Metabolic and immunological functions of keratinocytes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998, v. 548, p. 66–89.
65. McGrath J. A., Eady R. A. J. and Pope F. M. Anatomy and organization of human skin. In: *Rook's Textbook of Dermatology*, London, BlackWell Science, 2004, v. 4 set, 7<sup>th</sup> ed., p. 45–128.
66. Michel M. and Ciodfont M.-J. 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. *J. Cell. Sci.*, 1996, v. 109, p. 1017–1028.
67. Miller L. S. and Modlin R. L. Human keratinocyte Toll-like receptors promote distinct immune responses. *J. Invest. Dermatol.*, 2007, v. 127, p. 262–263.
68. Mische D. The complexity of gene families involved in epithelial differentiation complex. *Subcell. Biochem.*, 1998, v. 31, p. 71–104.
69. Moll J., Kuhn C. and Moll R. Cytokeratin 20 is a general marker of cutaneous Merkel cells while certain neuron proteins are absent. *J. Invest. Dermatol.*, 1995, v. 104, p. 910–915.
70. Morizane S., Yamasaki K., Kabigting F. G. et al. Kallikrein expression and cathelicidin processing are independently controlled in keratinocytes by calcium, vitamin D3, and retinoic acid. *J. Invest. Dermatol.*, 2010, v. 130, № 5, p. 1297–1306.
71. Murphy J. E., Robert C. and Kypper T. S. Interleukin 1 and cutaneous inflammation: a crucial link between innate and acquired immunity. *J. Invest. Dermatol.*, 2000, v. 114, p. 602–608.
72. Nickoloff B. J. and Turka L. A. Keratinocytes — key immunocytes of the integument. *Am. J. Pathol.*, 1993, v. 43, p. 325–331.
73. Ovaere P., Lippens S., Vandenabeele P. et al. The emerging roles of serine protease cascades in the epidermis. *Trends Biochem. Sci.*, 2009, v. 34, p. 453–463.
74. Parkinson E. K., Graham G. J., Burns J. E. et al. Hemopoietic stem cell inhibitor (SCL/ MIP-1- alpha) also inhibits clonogenic epidermal keratinocyte. *J. Invest. Dermatol.*, 1993, v. 101, № 2, p. 113–117.
75. Pellegrini G., Dellambra E., Golisano O. et al. p63 identifies keratinocyte stem cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2001, v. 98, p. 3156–3161.
76. Peric M., Koglin S., Kim SM et al. IL-17A enhances vitamin D3-induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes. *J. Immunol.*, 2008, v. 181, № 12, p. 8504–8512.
77. Peric M., Kolgin S., Ruzicka A. et al. Cathelicidins: multifunctional defense molecules of the skin. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2009, Bd. 134, H. 1–2, S. 35–38.
78. Pivarcsi A., Bodai L., Letin B. et al. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *J. Immunol.*, 2003, v. 15, № 6, p. 721–730.
79. Pivarcsi A., Kemeny L. and Dobosy A. Innate immune function of the keratinocyte. A review. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 2004, v. 51, № 3, p. 303–310.
80. Pivarcsi A., Nagy I. and Kemen L. Innate immunity in the skin: how keratinocytes fight against pathogens. *Curr. Immunol. Rev.*, 2005, v. 1, p. 29–42.
81. Rawlings A., Harding C., Watkinson A. et al. The effect of glycerol and humidity on desmosomes degradation in stratum corneum. *Arch. Dermatol. Res.*, 1995, v. 287, p. 457–464.
82. Sato J., Denda M., Nakanishi J. et al. Cholesterol sulfate inhibits proteases that are involved in desquamation of stratum corneum. *J. Invest. Dermatol.*, 1998, v. 111, № 2, p. 189–193.
83. Satter K. and High W. A. Langerhans cell histocytosis: a review of the current recommendations of the histiocyte society. *Pediatr. Dermatol.*, 2008, v. 25, № 3, p. 291–295.
84. Shauber J. and Gallo R. L. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response. *Expert. Dermatol.*, 2008, v. 17, № 8, p. 633–639.

85. Schaubert J. and Gallo RL. Antimicrobial peptides and skin immune defence system. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, v. 122, № 2, p. 261–266.
86. Schwarz A., Bhardwaj K., Aragane Y. et al. Ultraviolet-B induced apoptosis of keratinocytes: evidence for partial involvement of necrosis factor-alpha in the formation of sunburn cells. *J. Invest. Dermatol.*, v. 104, № 6, p. 922–927.
87. Sebastiani S. and Albanesi C. The role of chemokines in allergic contact dermatitis. *Arch. Dermatol.*, 2002, v. 293, p. 552–559.
88. Sidhu G. S., Chandra P. and Cassia N. D. Merkel cells normal and neoplastic: an update. *Ultrastruct. Pathol.*, 2005, v. 29, p. 287–294.
89. Song P. I., Parry M., Abraham N. et al. Human keratinocytes express functional CD14 and toll-like receptors 4. *J. Invest. Dermatol.*, 2002, v. 119, № 2, p. 424–432.
90. Sorensen O. E., Cowland J. B., Theilgaard-Monch K. et al. Wound healing and expression of antimicrobial peptides/polypeptides in human keratinocytes, a consequence of common growth factor. *J. Immunol.*, 2003, v. 170, p. 5583–5589.
91. Steinert P. M. and Marekov L. N. The proteins clatin, filaggrin, keratin intermediate filaments, loricrin, and small proline-rich proteins 1 and 2 are isodeptide cross-linked components of the human epidermal cornified cell envelope. *Biol. Chem.*, 1995, v. 370, № 30, p. 17702–17711.
92. Streilein J. W. and Bergstresser P. R. Langerhans cells – antigen presenting cells of the epidermis. *Immunology*, 1984, v. 168, № 3–5, p. 285–300.
93. Suzuki J., Nomura J., Koyama J. et al. The role of proteases in stratum corneum involvement in stratum corneum desquamation. *Arch. Dermatol. Res.*, 1994, v. 286, p. 249–253.
94. Tachibana T. The Merkel cell: recent findings and unresolved problems. *Arch. Histol. Cytol.*, 1995, v. 58, № 4, p. 379–396.
95. Tachibana T. and Nava T. Recent progress in studies on Merkel cell biology. *Anat. Sci. Int.*, 2002, v. 77, № 1, p. 26–33.
96. Tani H., Morris R. J. and Kaur P. Enrichment for murine keratinocytes cells based on cell surface phenotype. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, v. 97, p. 10960–10965.
97. Terhorst D., Kalali B. N., Ollert M. et al. The role of Toll-like receptors in host defenses and their relevance to dermatologic diseases. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2010, v. 11, № 1, p. 1–10.
98. Tomic-Canic M., Komine M., Freedberg J. M. et al. Epidermal signal transduction and transcription factor activation in activated keratinocytes. *J. Dermatol. Sci.*, 1998, v. 17, p. 167–181.
99. Uchida Y., Murata S., Schuth M. et al. Glucosylceramide synthesis and synthase expression protect against ceramide-induced stress. *J. Lipid Res.*, 2002, v. 43, p. 1293–1302.
100. Ulbrecht M., Rehberger B. and Strobel I. Expression in human keratinocytes in vitro and in human skin in vivo. *Eur. J. Immunol.*, 1994, v. 24, № 1, p. 176–180.
101. Valladean J., Dezutter K., Dambuyant S. et al. Langerin/CD207 sheds light on formation of Birbeck granules and their possible function in Langerhans cells. *J. Immunol. Res.*, 2003, v. 28, № 2, p. 93–107.
102. Vandekerhof P. C.M. Biological activity of vitamin D analogues in the skin, with special reference to antipsoriatic mechanism. *Br. J. Dermatol.*, 1995, v. 132, № 5, p. 675–682.
103. Van Keymeulen A. New study resolves the mysterious origin of Merkel cells. *J. Cell Biol.*, 2009, № 10, p. 1083–1087.
104. Watkinson A., Harding C. and Moore A. Water modulation of stratum corneum chymotryptic enzymes activity and desquamation. *Arch. Dermatol. Res.*, 2001, v. 293, p. 470–476.
105. . Watkinson A., Smith C., Coan P. et al. The role of pro-SCCE in desquamation. In: *Cosmetic Science for the New Century. Proc. of the 21 st IFSCC Congress*, Berlin, 2000, p. 16–25.
106. Zeder V., Grim M., Hatala Z. et al. Neural crest origin of mammalian Merkel cells. *Dev. Biol.*, 2003, 253, 258–263.

## HISTOPHYSIOLOGY OF THE EPIDERMIS

*S. L. Kuznetsov, V. L. Goryachkina, M. Yu. Ivanova and D. A. Tzomartova*

This literature review summarizes the data on the general principles of the structure and functions of keratinocytes, melanocytes, dendritic cells (DC) and tactile epithelial cells. Special attention is paid to the process of keratinization, the formation of lipid barrier of the stratum corneum. The problem of the stem and transitional cell surface markers is discussed. Detailed current data are presented on the structure and functions of keratinosomes, their participation in the process of desquamation and the formation of intercellular cement, forming the basis of polar lipids. It is shown that lipid profile of the intercellular space of the stratum corneum is changing in the direction of the surface of the epidermis. Considerable part of the review is devoted to the data demonstrating the functions of keratinocytes: synthesis of mitogens, chemokines that attract DC and T-lymphocytes to the epidermis; production of antimicrobial peptides. In this report, the questions are discussed of the existence of two types of tactile epitheliocytes, of the participation of DC in the process of keratinization, on the transfer of information on an antigen to T-lymphocytes. The data are presented on the participation of melanocytes in the protective function of the epidermis.

**Key words:** *keratinocytes, keratinization, Merkel cells, Langerhans cells, melanocytes*

Department of Histology, Cytology and Embryology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University