Функциональная морфология кожи: от основ гистологии к проблемам дерматологии

Э.Ф. БАРИНОВ[1], Р.Ф. АЙЗЯТУЛОВ, М.Э. БАРИНОВА, О.Н. СУЛАЕВА

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Functional morphology of the skin: from fundamentals of histology to the problems of dermatology

E.F. BARINOV, R.F. AIZYATULOV, M.E. BARINOVA, O.N. SULAEVA

Donetsk National Medical University of Maxim Gorky

Представлены первые результаты работы по разработке и созданию междисциплинарного модуля, проведенной на теоретической (гистологии, цитологии и эмбриологии) и клинической (дерматовенерологии) кафедре. Поскольку большинство заболеваний кожи сопровождается развитием воспаления и нарушением регенерации, перестройкой сосудистого и лимфатического русла, изменением иннервационного аппарата, ремоделированием дермы, подготовка квалифицированного специалиста-дерматолога требует изучения теории данных процессов, мало освещенных в базовых учебниках по гистологии. Представленный «запрос» клиницистов позволил очертить круг вопросов, которые подлежат наполнению современным фактическим материалом в курсе гистологии и должны быть трансформированы в целевые виды деятельности студентов. Выполнение такого «заказа» на теоретической кафедре не только обеспечивает клиническую мотивацию, но и очерчивает круг вопросов, востребованных клиницистами.

Ключевые слова: междисциплинарный модуль, регенерация кожи, нейротрофические элементы, химический состав, принцип ремоделирования.

The first results of the work undertaken to elaborate and develop an interdisciplinary module based at the theoretical (histology, cytology, embryology) and clinical (dermatovenerology) departments are presented. The majority of skin diseases are known to be associated with the development of inflammation, compromised regenerative capacity of the skin, structural rearrangement of the blood and lymph circulatory beds, changes in the innervation system, and dermal remodeling. Therefore, the training of qualified professional dermatologists requires the in-depth study of these processes that are poorly highlighted in the basic textbooks of histology. This request message of clinicians made it possible to define a set of questions that must be supported by the relevant factual material within a course of histology and eventually transformed into purpose-oriented forms of the students' activity. The accomplishment of this task based at the theoretical department would permit not only to motivate the students for the clinical work but also to satisfy the requirements of the clinicians.

Key words: interdisciplinary module, skin regeneration, neurotrophic elements, chemical composition, principles of remodeling.

В данной статье представлены первые результаты работы двух кафедр — теоретической (гистологии, цитологии и эмбриологии) и клинической (дерматовенерологии) по разработке и созданию междисциплинарного модуля. При формировании «запроса» дерматологи руководствовались тем, что большинство заболеваний кожи сопровождается развитием воспалительного процесса и нарушением клеточных механизмов регенерации, перестройкой сосудистого и лимфатического русла, изменением иннервационного аппарата, химического состава и структурной архитектоники матрикса. Обсуждение задач, поставленных перед гистологами, позволило очертить круг вопросов, которые, во-первых, подлежат наполнению современным фактическим материалом, и, во-вторых, должны быть трансформированы в целевые виды деятельности студентов.

Клеточные основы регенерации кожи: от тканевого состава к маркерам клеточных линий и морфогенетических процессов

Поскольку в основе большинства дерматологических заболеваний лежит нарушение процесса репарации, то логичным представляется дополнение соответствующего раздела по гистологии современной информацией, касающейся механизмов физиологической и репаративной регенерации в разных тканях кожи. Одной из наиболее уязвимых зон кожи при различных заболеваниях является эпидермодермальная граница. Так, нарушение межклеточных кооперации в данной области часто сопровождает заболевания, связанные с гиперпролиферацией и нарушением кератинизации (псориаз, хронические раны, пузырные дерматозы). Это побуждает перенести акцент при изучении данного вопроса на нали-

© Коллектив авторов, 2012

[1]e-mail: donhist@fromru.com

Klin Dermatol Venerol 2012;1:90

чие морфофункциональной связи между эпидермисом и сосочковым слоем дермы. При этом важно сформулировать целевые виды деятельности студентов, связанные с умением анализировать:

1) структуру, химический состав и функции базальной мембраны (БМ);

2) морфологию базальных кератиноцитов и их связь с БМ;

3) клеточные и гуморальные факторы дермы, влияющие на пролиферацию и дифференцировку эпидермиса, а также механическую связь с дермой;

4) дифференцировку кератиноцитов с учетом использующихся маркеров.

Во-первых, важно уяснить, что химические компоненты БМ и интегриновые рецепторы кератиноцитов принимают участие в регуляции пролиферации и миграции клеток эпидермиса, а паракринные факторы лейкоцитов (например, лейкотриены, цитокины и протеазы) модулируют состояние эпидермо-дермальной границы.

Во-вторых, восстановление эпидермиса непосредственно связано с делением клеток преимущественно базального слоя. В физиологических условиях усиление пролиферации клеток сопровождается ускорением их миграции вдоль БМ, что обеспечивает равномерное распределение кератиноцитов вдоль всего пласта эпидермиса. Стимуляторами этих процессов является семейство тирозинкиназ, ассоциированных с интегринами и рецепторами к факторам роста, включая эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста-α и инсулиноподобный фактор роста. Снижение экспрессии интегринов и связанных с ними киназ сопровождается нарушением механизмов эпителизации ран или эффектом акантоза при псориазе и других дерматозах. При этом важно подчеркнуть, что эпидермальные стволовые клетки расположены не только в базальном слое эпидермиса, но и в перешейке волосяного фолликула (ВФ). В связи с этим на практическом занятии целесообразно рассмотреть следующие вопросы, касающиеся роли ВФ в поддержании структурного гомеостаза кожи:

1) пилосебацеозная (волососальная) единица как мишень действия гормонов и «ворота» проникновения инфекции;

2) части ВФ, их структура, функциональное значение и циклические изменения;

3) локализация и маркеры истинных эпидермальных стволовых клеток;

4) циклические изменения ВФ, сопровождающиеся ремоделированием перифолликулярной сети сосудов и нервов, а также дермы в целом;

5) участие ВФ в репаративной регенерации кожи.

В-третьих, с клинической точки зрения, важными являются механизмы кератинизации в эпидермисе, которые должны рассматриваться не только на ультраструктурном уровне организации клетки, но и с учетом смены экспрессии цитокератинов в клетках разных слоев эпидермиса. Изменение экспрессии цитокератинов выявлено при гиперпролиферативных заболеваниях кожи, неопластическом процессе, ихтиозе и ряде системных заболеваний. В физиологических условиях кератиноциты базального слоя экспрессируют цитокератины 5 и 14, а эпидермальные стволовые клетки являются носителями цитокератина 15. Кератиноциты промежуточной стадии дифференцировки в шиповатом слое экспрессируют 4-й и 13-й типы цитокератинов. В блестящем и роговом слоях присутствуют цитокератины 1 и 10, а в наружном эпителиальном влагалище ВФ — 6-й и 8-й типы. Анализ цитокератинов не только позволяет судить об изменении дифференцировки кератиноцитов, но и интерпретировать степень нарушения барьерных свойств эпидермиса, а также причинно-следственные связи в нарушении регуляции данного процесса. Часто этот феномен ассоциирован с нарушением кинетики кератиноцитов, для анализа которой студенты должны уметь оценивать такие процессы, как пролиферация, миграция, дифференцировка и апоптоз клеток (рассматриваемые в разделе «Цитология»).

Дополнительное включение в программу обучения информации о маркерах адгезии, пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток эпидермиса здорового человека позволит не только конкретизировать критерии этих морфогенетических процессов в норме, но и трактовать кинетику клеточных популяций при различных заболеваниях (таблица). В настоящее время оценка экспрессии Ki-67, циклинов и циклинзависимых киназ, отражающих статус клеточного цикла, а также регуляторов апоптоза — p53, Fas и комплекса bcl-2/bax, широко используется в дерматологической и онкологической практике для интерпретации механизмов гиперпластических процессов, акантолиза, неоплазий, дисрегенераторного синдрома. Использование маркера CD1α позволяет оценить участие клеток Лангерганса в нарушении процессов пролиферации и кинетики кератиноцитов и др.

При изучении гистофизиологии дермы важно не только обсудить тканевый состав ее разных слоев, но и уметь проанализировать:

1) дифферонную организацию линии фибробластов, уточнив источники формирования и роль миофибробластов в репаративном процессе;

2) морфологические признаки активности макрофагов (гистиоцитов), наличие дендритных антигенпрезентирующих клеток соединительной ткани;

3) функциональную морфологию тучных клеток в физиологических условиях, их участие в иммуногенезе и развитии аллергических реакций.

Важно подчеркнуть трофическую и пластическую функцию гиподермы, являющуюся зоной хоминга и/или формирования прогениторов развития

Иммуноцитохимические маркеры, используемые для анализа структурно-функционального состояния кожи

Маркер	В каком слое эпидермиса локализуется	Клетки или структуры, в которых выявляется маркер	Информативность маркера
Десмоплакин	Базальный	Кератиноциты	Прикрепление клеток к БМ (полудесмосомы)
Интегриновые рецепторы	Базальный	Кератиноциты	Адгезия и миграция клеток
Ламинин, фибронектин	Базальный	БМ	Лиганды и организаторы БМ
Ki-67	Базальный, шиповатый	Кератиноциты	Пролиферация
Рецепторы к фактору роста эпидермиса Рецепторы к фактору роста кератиноцитов	Базальный, шиповатый	Кератиноциты	Модуляция пролиферации и миграции клеток
Трансформирующий фактор роста	Базальный, шиповатый, дерма	Кератиноциты	Контроль формирования грануляционной ткани при репарации
CD1α	Базальный, шиповатый	Клетки Лангерганса	Наличие антигенпрезентирующих клеток
p53	Базальный	Кератиноциты	Контроль клеточного цикла, запуск репарации ДНК или программы апоптоза
Цитокератины 5, 14	Базальный	Кератиноциты	Дифференцировка кератиноцитов – программа кератинизации
Цитокератины 4, 13	Шиповатый		
Цитокератины 1, 10	Зернистый		
Цитокератины 6, 8	ВФ	Наружное волосяное влагалище	Детерминация развития ВФ
Инволюкрин, лорикрин, кератолинин	Зернистый, роговой	Кератиноциты	Уплотнение плазмалеммы
Филлагрин	Зернистый		Агрегация кератиновых филаментов
Тирозиназа, ДОФА-оксидаза	Базальный	Меланоциты	Меланогенез – процесс образования меланосом
Вещество Р, хромогранин А, бомбезин, вазоинтестинальный полипептид, энкефалин	Базальный	Клетки Меркеля	Паракринная регуляция пролиферации и дифференцировки в эпидермисе

микрососудов и миофибробластов, обеспечивающих или стимулирующих репарацию дермы. Клинически обоснованным представляется изучение следующих вопросов:

1) гистогенез белой жировой ткани, регуляция дифференцировки адипоцитов под влиянием гормонов (гормон роста, тиреоидные гормоны, инсулиноподобный фактор роста-1);

2) механизмы липогенеза и липолиза (нейральная и гуморальная регуляция);

3) структурно-функциональные особенности жировой ткани при ожирении и голодании;

4) эндокринные функции жировой ткани.

Нейротрофические элементы кожи (система кровоснабжения и иннервации)

Классические учебники по гистологии содержат достаточно полную информацию о топографии и строении сосудов кожи, однако отсутствие прикладных аспектов в этом контексте приводит к тому, что информация остается невостребованной на старших курсах обучения. Подтверждением этого может быть большой процент ошибок при решении тестовых заданий или составлении схем патогенеза заболеваний, связанных с трактовкой реактивных изменений сосудистого русла кожи, анализом механизмов регуляции кровотока в артериальных и венозных сосудах поверхностного и глубокого слоев, верификацией нарушения кровоснабжения производных кожи и др., сенсорных и автономных нейропатий, сопровождающих развитие многих системных заболеваний, включая сахарный диабет и синдром диабетической стопы.

Применительно к трофике разных структур кожи, развитию воспаления и реализации иммунных реакций предлагается сформировать у студентов представление о трехуровневой системе сосудистого русла:

1) гиподермальном сплетении, ветвления которого формируют систему микроциркуляции в белой жировой ткани и обеспечивают трофику концевых отделов апокриновых потовых желез;

2) глубоком дермальном сплетении, ветви которого формируют перигландулярное и перифолликулярное кровоснабжение (обеспечивая микроциркуляцию желез и корня волоса);

3) поверхностное дермальное сплетение (подсосочковое сплетение), микрососуды которого обеспечивают трофику эпидермиса.

Такой подход к анализу васкуляризации дермы не только закладывает основу знаний об участии сосудов

микроциркуляторного русла в патогенезе заболеваний, но и позволяет конкретизировать альтерацию структур кожи при повреждениях разной глубины.

Не менее важным, но, как правило, подлежащим изучению в рамках самостоятельной работы студентов, является вопрос о вазорегуляции. Знание данного учебного материала позволяет врачу прогнозировать индивидуальные особенности заживления ран кожи, интерпретировать возможности терморегуляции и депонирующей функции кожи, трактовать структурные детерминанты дерматоглифики пациента, обосновывать медикаментозную коррекцию заболеваний, связанных с ангиопатиями разного генеза. Важно в рамках практического занятия рассмотреть нейральный и локальный (тканевый) компоненты контроля сосудистого тонуса, конкретизировать нейромедиаторы, гормоны и биологически активные вещества тучных клеток, которые участвуют в регуляции кровоснабжения глубоких и поверхностных слоев кожи.

Изучение нервного аппарата кожи в рамках гистологии традиционно проводится в плане обсуждения сенсорных структур — чувствительных нервных окончаний, их гистофизиологии и локализации. Дополнение целевых видов деятельности вопросами, раскрывающими суть нейротрофических эффектов и строение эфферентного звена иннервационного аппарата кожи, должно приблизить студентов к пониманию внешних проявлений заболеваний внутренних органов, сути рефлексотерапии, роли нервного аппарата в поддержании структурного гомеостаза кожи в норме и патологии. Важным представляется акцент на особенностях автономной регуляции кожи нервами преимущественно симпатического отдела нервной системы. Их эфферентные нервные окончания, расположенные на сосудах, мышце, поднимающей волос, и железах, выделяют в качестве ведущего нейромедиатора ацетилхолин, а также ряд нейропептидов (КГРП, ВИП, галанин), участвующих в анафилактических реакциях, реализации репаративных процессов и др.

Химический состав и принципы ремоделирования межклеточного вещества дермы

Анализ выживаемости знаний студентов по гистофизиологии кожи выявил еще одну проблему — убежденность, что дерма является стабильной, во многом «консервативной» тканью кожи. На самом деле дерма — одна из наиболее пластичных тканей нашего организма, причем ее перестройка происходит не только под воздействием внешних факторов и при развитии воспалительного процесса, но также в результате действия существующих саногенетических механизмов ремоделирования. По сути ремоделирование определяется балансом двух противоположных процессов – образования и разрушения компонентов межклеточного вещества. Практический интерес к изучению данного вопроса диктует необходимость предметного рассмотрения гликозаминогликанов и протеогликанов, определяющих гидрофильность и тургор кожи; разных вариантов эластических волокон, их распределение в дерме и в разных участках тела. Целесообразно наполнить новыми фактами раздел, касающийся специализации фибробластов сосочкового и сетчатого слоев, а также дермального сосочка и фиброзного влагалища ВФ (спектр синтезируемых компонентов межклеточного матрикса и секретируемых факторов роста). Эти факты являются основополагающими при выращивании культуры фибробластов с целью оптимизации репаративного процесса в дерме, а также стимуляции ремоделирования кожи при использовании новых косметологических технологий.

Особый акцент должен быть сделан на обсуждении механизмов продукции и разрушения коллагеновых волокон, поскольку изменение баланса данных процессов лежит в основе развития склеродермии, формирования шрамов и рубцов кожи и др. Умения студентов должны распространяться на анализ функциональной активности фибробластов, а также на обоснование необходимости исследования и использования основных стимуляторов и ингибиторов фиброгенеза (трансформирующего фактора роста-β, фактора роста соединительной ткани и фактора роста фибробластов). Клинически значимой является информация о роли протеиназ (в частности матриксных металлопротеиназ), выделяемых резидентными клетками дермы и лейкоцитами при разрушении разных компонентов матрикса. В настоящее время в клинико-лабораторной практике изменение уровня факторов роста, матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов используется для диагностики и оценки течения раневого процесса, развития рубцов, эффективности проводимой терапии и разработки новых методов лечения заболеваний кожи.

Таким образом, предлагаемый подход направлен на формирование конкретного клинического заказа кафедрам, отвечающим за теоретическую подготовку студентов. Выполнение такого «заказа» на теоретической кафедре не только обеспечивает клиническую мотивацию, но и очерчивает круг вопросов, востребованных клиницистами. Это отнюдь не означает, что «невостребованные вопросы» должны быть безоговорочно исключены из рабочих программ, поскольку они часто поддерживают интеграцию фундаментальных дисциплин в ВУЗе и закладывают теоретический (образовательный) базис молодого специалиста.