

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к изданию на русском языке	7	ГЛАВА 15. Эпидермальная и дермальная адгезия.	227
Предисловие титульного редактора	8	<i>Leena Bruckner-Tuderman, Aimee S. Payne</i>	
Предисловие к изданию на английском языке.	9	ГЛАВА 16. Микробиом кожи.	243
Участники издания на русском языке	10	<i>Heidi H. Kong</i>	
Авторы издания на английском языке.	15	ГЛАВА 17. Фотобиология кожи	250
Благодарности.	27	<i>Thomas M. Runger</i>	
Как пользоваться книгой	28	ГЛАВА 18. Генетика кожи.	269
Список сокращений	29	<i>Etienne C.E. Wang, John A. McGrath, Angela M. Christiano</i>	
ЧАСТЬ I. ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ДЕРМАТОЛОГИИ.	38	ГЛАВА 19. Кожа и канцерогенез.	287
ГЛАВА 1. Основы клинической дерматологии: морфологические элементы сыпи	38	<i>Kenneth Y. Tsai, Andrzej A. Dlugosz</i>	
<i>Erin H. Amerson, Susan Burgin, Kanade Shinkai</i>		ГЛАВА 20. Пигментация и биология меланоцитов	302
ГЛАВА 2. Пато морфо логия поражений кожи.	54	<i>Stephen M. Ostrowski, David E. Fisher</i>	
<i>Rosalie Elenitsas, Emily Y. Chu</i>		ГЛАВА 21. Нейробиология кожи	318
ГЛАВА 3. Эпидемиология и общественное здравоохранение в дерматологии.	75	<i>Sonja Stander, Manuel P. Pereira, Thomas A. Luger</i>	
<i>Junko Takeshita, David J. Margolis</i>		ЧАСТЬ III. ДЕРМАТИТЫ	328
ЧАСТЬ II. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ КОЖИ	83	ГЛАВА 22. Атопический дерматит	328
ГЛАВА 4. Биология развития кожи	83	<i>Eric L. Simpson, Donald Y.M. Leung, Lawrence F. Eichenfield, Mark Boguniewicz</i>	
<i>Luis Garza</i>		ГЛАВА 23. Нуммулярная экзема, простой хронический лишай и узловатая почесуха	346
ГЛАВА 5. Рост и дифференцировка эпидермиса	92	<i>Jonathan I. Silverberg</i>	
<i>Terry Lechler</i>		ГЛАВА 24. Аллергический контактный дерматит	353
ГЛАВА 6. Железы кожи: сальные, экринные и апокриновые железы	97	<i>Jake E. Turrentine, Michael P. Sheehan, Ponciano D. Cruz, Jr.</i>	
<i>Christos C. Zouboulis</i>		ГЛАВА 25. Ирритантный дерматит	366
ГЛАВА 7. Биология волосяных фолликулов	112	<i>Susan T. Nedorost</i>	
<i>George Cotsarelis, Vladimir Botchkarev</i>		ГЛАВА 26. Себорейный дерматит	378
ГЛАВА 8. Ногти.	125	<i>Dae Hun Suh</i>	
<i>Krzysztof Kobiela</i>		ГЛАВА 27. Профессиональные заболевания кожи	387
ГЛАВА 9. Сосудистая сеть кожи.	133	<i>Andy Chern, Casey M. Chern, Boris D. Lushniak</i>	
<i>Peter Petzelbauer, Robert Loewe, Jordan S. Pober</i>		ЧАСТЬ IV. ПСОРИАЗИФОРМНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ	403
ГЛАВА 10. Иммунологические структуры кожи	145	ГЛАВА 28. Псориаз	403
<i>Georg Stingl, Marie-Charlotte Bruggen</i>		<i>Johann E. Gudjonsson, James T. Elder</i>	
ГЛАВА 11. Клетки иммунной системы кожи.	154	ГЛАВА 29. Красный волосяной отрубевидный лишай.	442
<i>Johann E. Gudjonsson, Robert L. Modlin</i>		<i>Knut Schakel</i>	
ГЛАВА 12. Растворимые медиаторы кожной иммунной системы.	168	ГЛАВА 30. Параспсориаз и лихеноидный параспсориаз	449
<i>Allen W. Ho, Thomas S. Kupper</i>		<i>Stefan M. Schieke, Gary S. Wood</i>	
ГЛАВА 13. Основные принципы развития иммунных заболеваний кожи [патофизиология иммунных и (или) воспалительных заболеваний кожи]	195	ГЛАВА 31. Розовый лишай.	460
<i>Keisuke Nagao, Mark C. Udey</i>		<i>Matthew Clark, Johann E. Gudjonsson</i>	
ГЛАВА 14. Кожный барьер.	207		
<i>Akiharu Kubo, Masayuki Amagai</i>			

ЧАСТЬ V. ЛИХЕНОИДНЫЕ И ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	467	ЧАСТЬ VIII. ЗАБОЛЕВАНИЯ С НАРУШЕНИЕМ ПРОЦЕССА ОРОГОВЕНИЯ	664
ГЛАВА 32. Красный плоский лишай.....	467	ГЛАВА 47. Ихтиозы	664
<i>Aaron R. Mangold, Mark R. Pittelkow</i>		<i>Keith A. Choate, Leonard M. Milstone</i>	
ГЛАВА 33. Блестящий и линейный лишай	487	ГЛАВА 48. Наследственная ладонно-подошвенная кератодермия.....	697
<i>Aaron R. Mangold, Mark R. Pittelkow</i>		<i>Liat Samuelov, Eli Sprecher</i>	
ГЛАВА 34. Кольцевидная гранулема.....	495	ГЛАВА 49. Волосяной кератоз и прочие фолликулярные кератотические заболевания	728
<i>Julie S. Prendiville</i>		<i>Anna L. Bruckner</i>	
ГЛАВА 35. Саркоидоз	501	ГЛАВА 50. Акантолитические заболевания кожи	736
<i>Richard Marchell</i>		<i>Alain Hovnanian</i>	
ЧАСТЬ VI. ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ, СВЯЗАННЫЕ С НЕЙТРОФИЛАМИ, ЭОЗИНОФИЛАМИ И ТУЧНЫМИ КЛЕТКАМИ	513	ГЛАВА 51. Порокератоз	751
ГЛАВА 36. Синдром Свита	513	<i>Cathal O'Connor, Grainne M. O'Regan, Alan D. Irvine</i>	
<i>Philip R. Cohen, Razelle Kurzrock</i>		ЧАСТЬ IX. ВЕЗИКУЛО-БУЛЛЕЗНЫЕ РАССТРОЙСТВА	757
ГЛАВА 37. Гангренозная пиодермия	527	ГЛАВА 52. Пузырчатка	757
<i>Natanel Jourabchi, Gerald S. Lazarus</i>		<i>Aimee S. Payne, John R. Stanley</i>	
ГЛАВА 38. Субкорнеальный пустулезный дерматоз (болезнь Снеддона–Уилкинсона)	537	ГЛАВА 53. Паранеопластическая пузырчатка	773
<i>Franz Trautinger, Herbert Hönigsmann</i>		<i>Grant J. Anhalt, Daniel Mimouni</i>	
ГЛАВА 39. Аутовоспалительные заболевания	540	ГЛАВА 54. Буллезный пемфигоид	782
<i>Takashi K. Satoh, Lars E. French</i>		<i>Donna A. Culton, Zhi Liu, Luis A. Diaz</i>	
ГЛАВА 40. Эозинофильные заболевания.....	560	ГЛАВА 55. Пемфигоид слизистых оболочек	790
<i>Hideyuki Ujiie, Hiroshi Shimizu</i>		<i>Kim B. Yancey</i>	
ГЛАВА 41. Крапивница и ангионевротический отек... 586		ГЛАВА 56. Приобретенный буллезный эпидермолиз... 798	
<i>Michihiro Hide, Shunsuke Takahagi, Takaaki Hiragun</i>		<i>David T. Woodley, Mei Chen</i>	
ГЛАВА 42. Мастоцитоз	608	ГЛАВА 57. Межклеточный иммуноглобулин-А-дерматоз	806
<i>Michael D. Tharp</i>		<i>Takashi Hashimoto</i>	
ЧАСТЬ VII. РЕАКТИВНЫЕ ЭРИТЕМЫ	620	ГЛАВА 58. Линейный иммуноглобулин-А-зависимый дерматоз и хроническая буллезная болезнь детского возраста	815
ГЛАВА 43. Многоформная эритема.....	620	<i>Matilda W. Nicholas, Caroline L. Rao, Russell P. Hall III</i>	
<i>Jean-Claude Roujeau, Maja Mockenhaupt</i>		ГЛАВА 59. Герпетиформный дерматит	822
ГЛАВА 44. Эпидермальный некролиз (синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз).....	629	<i>Stephen I. Katz</i>	
<i>Maja Mockenhaupt, Jean-Claude Roujeau</i>		ГЛАВА 60. Наследственный буллезный эпидермолиз.....	829
ГЛАВА 45. Кожные реакции на лекарственные препараты.....	641	<i>M. Peter Marinkovich</i>	
<i>Kara Heelan, Cathryn Sibbald, Neil H. Shear</i>		Предметный указатель	848
ГЛАВА 46. Кольцевидная центробежная эритема и другие фигурные эритемы	655		
<i>Christine S. Ahn, William W. Huang</i>			

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

Уважаемые коллеги!

Перед вами очередное руководство «Золотой серии». «Дерматология по Фицпатрику» — это адаптированный для российских читателей перевод **9-го издания руководства Fitzpatrick's Dermatology**. История этого фундаментального труда началась в 1971 г., когда под редакцией известного американского дерматолога доктора Томаса Б. Фицпатрика (Thomas B. Fitzpatrick) было опубликовано издание *Dermatology in general medicine*, ставшее первым в истории полноформатным руководством по дерматологии. Более ранние издания книги дважды публиковались на русском языке, поэтому она хорошо известна нескольким поколениям российских дерматовенерологов.

Последнее на сегодняшний день издание состоит из **217 глав**, в которых содержится подробное и системное изложение дерматологии — от строения и функций кожи, диагностики и лечения большинства кожных заболеваний до аспектов косметической дерматологии. С современных позиций освещены вопросы фармакотерапии, фототерапии, хирургии, аутоиммунных, инфекционных и онкологических патологий кожи и др. Руководство будет полезно не только специалистам-дерматовенерологам, но и врачам смежных специальностей, сталкивающимся в практике с патологическими кожными проявлениями.

Книга **богато иллюстрирована** фотографиями и рисунками (**более 3000**). Сотни таблиц и схем представляют информацию в сжатом структурном виде, что **традиционно ценится практикующими врачами**.

Издание тщательно доработано к применению в РФ: над четырехтомным русскоязычным изданием более 2 лет работали более **100 отечественных врачей, руководителей и преподавателей профильных кафедр**. Российские рекомендации, которые на текущий момент не совпадают с таковыми американских коллег, выделены **серым фоном с указанием источника сравнения**, отдельно указаны не зарегистрированные в РФ лекарства. Это позволяет российским врачам **расширить спектр представлений** о современном доказательном лечении, при необходимости принять более точные суждения о ведении пациентов, а что самое главное — **не тратить время на сравнение** с клиническими рекомендациями РФ.

Рекомендуем вам ознакомиться с **предисловиями к оригинальному изданию и вступительным словом титульного редактора русскоязычного издания д-ра мед. наук, проф. Николая Николаевича Потеева**. Вы увидите, что главной задачей перевода и адаптации этого руководства является **бережное сохранение истинно врачебного духа оригинала**.

Уверены, что вы по достоинству оцените труд наших российских коллег, а также редакционной команды издательства «ГЭОТАР-Медиа» по подготовке нового русскоязычного издания «Дерматологии по Фицпатрику».



Руководитель проекта
Г.Э. Улумбекова, д-р мед. наук

ПРЕДИСЛОВИЕ ТИТУЛЬНОГО РЕДАКТОРА

Дорогие коллеги!

Перед вами долгожданный перевод 9-го издания «Дерматология по Фицпатрику», самого свежего варианта знаменитого руководства, которое уже более 50 лет служит настольной книгой для нескольких поколений врачей-дерматовенерологов во всем мире, обстоятельным, достоверным и актуальным источником информации по диагностике и лечению кожных и венерических болезней.

Вашему вниманию предлагается обновленное и пересмотренное руководство «Дерматология по Фицпатрику». В нем учтены и подробно изложены самые современные данные фундаментальных, клинических и научных исследований в области дерматовенерологии и смежных дисциплин. Качество авторского текста, фотоматериалов, иллюстраций и схем исполнено на высоком профессиональном уровне и впечатляет полнотой изложения материала. Пристальное внимание уделено не только основам организации медицинской помощи при кожной патологии, прикладным и инструментальным аспектам обследования пациентов, но и глубокому пониманию патогенеза каждой отдельной нозологии и групп дерматозов на всех стадиях, от генетического до популяционного уровня.

В новом издании отражен последовательный подход к изучению дерматовенерологии. Начальные разделы книги посвящены краеугольным принципам нашей специальности — верной оценке первичных и вторичных морфологических элементов сыпи, анатомическим особенностям строения кожи, структурным и функциональным взаимосвязям иммунных, обменных и нейрогуморальных процессов, а также клеточным и генетическим основам, обуславливающим как нормальные, так и патологические изменения кожи и слизистых оболочек. Далее подробно изложены аспекты патогенеза воспалительных, реактивных и везикулобуллезных дерматозов, заболеваний, связанных с нарушениями ороговевания и пигментации, аутоиммунных процессов, соединительной ткани, придатков кожи и ее глубоких структур. Серьезно затронуты вопросы меланоцитарных, акнеформных и профессиональных дерматозов. Уделено внимание неоплазиям, психосоциальным расстройствам и изменениям кожи в процессе жизни.

В разделах руководства также отражены метаболические, генетические, системные, инфекционные и сосудистые заболевания, инвазии и инфестации кожи, поверхностные и глубокие микозы, инфекции, передающиеся половым путем. Подробно изложены подходы к системной и топической терапии, отдельные разделы посвящены физическим методам лечения, дерматохирургии и дерматокосметологии.

Руководство будет полезно не только дерматовенерологам и косметологам, но и широкому кругу специалистов, участвующих в лечении, профилактике и реабилитации пациентов дерматологического профиля. Оно станет прекрасным помощником в повседневной деятельности практикующего врача и научного работника.

Несмотря на значительный объем текста и большое количество фотографий, ориентироваться в удачно скомпонованной структуре разделов и глав книги, изучать представленный материал довольно просто и удобно, что, безусловно, достижение коллектива авторов, переводчиков и научных редакторов.

В подготовке русскоязычного издания нами была поставлена амбициозная задача — объединить в работе над книгой усилия всех значимых дерматовенерологических и косметологических научных центров нашей страны. В число редакторов книги вошли сотрудники практически всех профильных кафедр медицинских вузов РФ, что позволило вовлечь в проект ведущих специалистов-дерматовенерологов практически из всех регионов. Нельзя не отметить роль Национального альянса дерматовенерологов и косметологов и Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии, также привлечших для работы над изданием многих своих лучших экспертов и сотрудников. Книга не только переведена на русский язык, но и дополнена комментариями отечественных специалистов с учетом требований законодательных и нормативных документов РФ: стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций Минздрава России.

Редакторы русскоязычного издания руководства «Дерматология по Фицпатрику» уверены, что дерматовенерологическое профессиональное сообщество, врачи-косметологи, врачи общей практики и другие специалисты, сталкивающиеся с проявлениями у пациентов кожных и венерических заболеваний, по достоинству оценят это издание, и оно станет надежным помощником в их профессиональной деятельности.

Будем благодарны за ваши комментарии, замечания, отзывы и конструктивные предложения!

Д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Минздрава России и Департамента здравоохранения г. Москвы, директор Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии, зав. кафедрой кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, президент Национального альянса дерматовенерологов и косметологов

Н.Н. Потехаев

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

«Дерматология в общей медицине» по Фицпатрику — ценное наследие доктора Томаса Б. Фицпатрика, который был главным редактором первых четырех изданий книги. Он стремился создать всеобъемлющий источник информации для тех, кто интересуется клинической и фундаментальной дерматологией. С самого первого издания, вышедшего в 1971 г., этот авторитетный учебник всегда был основан на научных знаниях. Мы продолжили эту традицию в девятом издании книги, изменив при этом порядок изложения, чтобы сделать его более удобным для читателя и свести к минимуму повторения. Поскольку охват тем выходит за рамки общей медицины, мы соответствующим образом изменили название книги на «Дерматология по Фицпатрику». Важные общие фундаментальные научные концепции подробно освещены в специальных главах в начале книги, что позволяет в последующих клинических главах сосредоточиться на соответствующей патофизиологии конкретного заболевания в дополнение к клиническим особенностям, диагностике, клиническому течению и лечению.

Дерматология — специальность, в которой значительную роль играет визуальная составляющая. При подготовке этого издания книги мы уделили особое внимание изобразительным элементам (клиническим изображениям, таблицам и сводным данным в виде алгоритмов), поскольку мы твердо верим, что они крайне важны для полного понимания изложенного материала, особенно для тех, кто проходит обучение. Что может быть лучше для оптимизации визуального контента, представленного в наших главах, чем обратиться за помощью к самим читателям? По этой причине мы попросили студентов просмотреть каждую главу и предоставить отзывы о дополнительных изображениях, которые покажутся им полезными.

Для того чтобы сделать наш классический учебник еще полезнее, мы также улучшили предметный указатель. Хороший указатель необходим, чтобы читатели, в том числе занятые практикующие врачи, могли легко и быстро найти конкретную информацию о концепции, состоянии пациента или терапии, которая их интересует в данный момент. Мы надеемся, что усовершенствованный указатель позволит вам достичь этой цели.

Ни один современный учебник не обходится без присутствия в сети Интернет. Девятое издание также доступно в онлайн-формате, мы планируем регулярно публиковать онлайн-обновления книги по мере публикации новых исследований и/или руководящих принципов. Кроме того, у вас будет доступ к другим полезным функциям в онлайн-версии «Дерматологии по Фицпатрику» на сайте AccessMedicine.com.

Наконец, мы, как совершенно новая группа редакторов, обладающая разнообразными знаниями и международной практикой, постарались развить достижения предыдущих редакционных групп, возглавляемых докторами Томасом Б. Фицпатриком, Ирвином М. Фридбергом, Клаусом Вольфом и Лоуэллом А. Голдсмитом, освежили содержание книги новыми открытиями, видением оптимальной структуры книги и, в конечном счете, помогли ей стать самым актуальным ресурсом для современного практикующего или стажирующегося дерматолога или биолога, изучающего кожу.

Севон Кан
Масаюки Амагаи
Анна Л. Брукнер
Александр Х. Энк
Дэвид Дж. Марголис
Эми Джей МакМайкл
Джеффри С. Оррингер

КАК ПОЛЬЗОВАТЬСЯ КНИГОЙ

Мы подготовили для вас описание особенностей структуры издания и содержания глав, что поможет быстро найти необходимый материал и правильно его интерпретировать.

1. Издание состоит из **217 глав**, объединенных в **31 тематическую часть**, представляющих системное изложение современного состояния дерматологии — от особенностей физиологии до относительно редко встречающихся патологий.
2. Необходимую информацию **можно найти** с помощью оглавления или предметного указателя.
3. В главах даны **перекрестные ссылки** на смежные темы, что позволяет расширить представление читателя по изучаемому вопросу.
4. Каждая глава печатной версии издания сопровождается QR-кодом, по которому можно перейти к многочисленным англоязычным справочно-информационным материалам, полезным для читателей. Для перехода по ссылке надо навести на QR-код камеру смартфона. Все ссылки актуальны на момент публикации, однако, учитывая постоянное обновление информации, мы не можем гарантировать их работоспособность в дальнейшем.
5. Распространенные **сокращения** и их расшифровка приведены в отдельном разделе (например, АКШ — аорто-коронарное шунтирование; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия), а сокращения, которые встречаются только в пределах одной главы, — при первом упоминании в тексте.
6. **Адаптация.** Для удобства российских читателей мы доработали издание: российские клинические рекомендации, которые на текущий момент не совпадают с таковыми американских коллег, выделены серым фоном с указанием источника сравнения, а также с метками шкал доказательности и уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств), а также шкал оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств).
 - **Единицы измерения:** наряду с принятыми единицами измерения в США (например, футы, градусы по Фаренгейту) мы указали единицы, принятые в РФ (сантиметры, градусы по Цельсию).
 - **Сокращения:** использованы как принятые в РФ (например, ИБС, ОАК), так и часть широко распространенных в США (FDA, MPS, NNT), что может оказаться полезным при чтении иностранной литературы.
7. Мы не пожалели усилий, чтобы сделать это руководство максимально удобным для российских читателей, однако обращаем ваше внимание, что это перевод издания, которое выходит в США, поэтому

в главах встречаются американские эпидемиологические данные, телефоны административных служб, торговые наименования лекарственных препаратов.

Уровни убедительности рекомендаций (УУР)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация [все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными]
B	Условная рекомендация [не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными]
C	Слабая рекомендация [отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)]

Уровни достоверности доказательств (УДД)

УДД	РАСШИФРОВКА
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований (КИ) с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные КИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных КИ, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе, когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Обращаем ваше внимание, что перед назначением любого препарата следует тщательно ознакомиться с российской инструкцией конкретного производителя лекарственного средства!

ЧАСТЬ II. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ КОЖИ

Глава 4. Биология развития кожи

:: *Luis Garza*

КРАТКИЙ ОБЗОР

- Кожа состоит из трех слоев.
 - Эпидермис образует барьер от внешней среды и считается участком иммунного надзора и активации для предотвращения и борьбы с инфекциями.
 - Дерма составляет основное структурное в-во (коллаген) кожи. Образует основную границу с сосудистой сетью и НС кожи и тесно взаимодействует с эпидермисом для координации функций кожи.
 - Гиподерма — область, лежащая под богатой коллагеном дермой. ПЖК играет роль в энергетическом балансе. Недавно также определена ее роль во взаимодействии с эпидермисом и в иммунном надзоре.
- Развитие кожи, как и других органов, происходит поэтапно: от более плюрипотентных к более дифференцированным клеткам со специализированной функцией.

Как все тело человека происходит из одной клетки? Процесс развития считается одним из самых сложных явлений в биологии, но он происходит с поразительной точностью. В этой главе обсуждается развитие кожи как способ познакомить читателя с ее структурами, создать основу для понимания нормальной функции кожи и узнать, как ее естественное развитие нарушается при различных наследственных генетических заболеваниях, которые проявляются кожными симптомами.

По мере сближения науки и медицины все большее значение приобретают знания о нормальном развитии кожи. Напр., знание нормальной функции структуры кожи позволяет клиницисту лучше понять клинический фенотип при его нарушении в контексте кожного заболевания. В особенности это касается наследственных кожных заболеваний. С появлением персонализированной медицины и персонального секвенирования генома клиницисты будут ответственны за интерпретацию того, как различные наследственные полиморфизмы повлияют на пациентов. Не все исследования подтверждают, что результаты, полученные на мышах, верны и для человека. Но тщательное изучение развития кожи — не просто академическое упражнение, а метод улучшения ведения пациентов.

ТИПЫ КЛЕТОК КОЖИ

КЛЕТКИ КОЖИ, ОБРАЗУЮЩИЕСЯ В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ

- Кератиноциты — центральные клетки эпидермиса. Они образуют кератины промежуточных волокон, которые обеспечивают структурную устойчивость клеток.

- Фибробласты — центральные клетки дермы, которые секретируют коллаген. Коллаген составляет в-во дермы.
- Придатки — организованные структуры кератиноцитов и фибробластов, которые совместно образуют волосяные фолликулы, эккриновые потовые железы, апокриновые железы и ногтевое ложе.
- Меланоциты — клетки, которые преимущественно находятся в эпидермисе и синтезируют меланин. Основная функция меланина — поглощать и блокировать вредный УФ-свет солнца.
- Клетки Лангерганса — иммунные клетки, которые находятся преимущественно в эпидермисе. Они интернализуют и представляют потенциально опасные АГн, встречающиеся в окружающей среде, для инициирования иммунного ответа.
- Сенсорные нейроны отслеживают прикосновение, давление, температуру и движение волосных фолликулов.
- Артериолы и вены сообщаются с ССС.
- Лимфатические сосуды возвращают интерстициальную жидкость в кровеносную систему.
- Клетки Меркеля находятся в эпидермисе и отвечают за чувствительность при прикосновении.
- Иммунные клетки с др. локализацией источника развития считаются важными компонентами кожи. Они включают Т-клетки, В-клетки, дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы и тучные клетки.

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ РАЗВИТИЯ

- Лиганды *wingless (Wnt)* — внеклеточные секретируемые белки. Они содержат важные посттрансляционные модификации (напр., пальмитоилирование) и активируют рецепторы семейства *Frizzled*. Это позволяет стабилизировать β -катенин, вызывая его ядерную транслокацию из структур, связанных с цитоплазмой или цитоскелетом. β -Катенин контролирует дифференцировку эпителия, функцию стволовых клеток, функцию придатков.
- *p63* — фактор транскрипции с множеством изоформ. Он считается предположительным центральным регулятором идентичности эпителия. Без *p63* эпидермис не может разделяться на слои или полностью сформироваться, что приводит к нарушению формирования придатков.
- Лиганды *Sonic hedgehog (Shh)* — внеклеточные секретируемые белки, которые связывают рецептор *Smoothed* и активируют факторы транскрипции семейства *Gli*. *Shh* важен для формирования и функционирования волосных фолликулов.
- Рецептор эктодисплазина А (*EDAR*) — рецептор лиганда эктодисплазина А (*EDA*) и считается частью семей-

ства рецепторов ФНО. Он критически важен для развития придатков.

- Лиганды *Delta* или *Jagged* связываются с рецептором *Notch*, который инициирует транскрипцию и эпидермальную дифференцировку.
- Лиганды *BMP* (костный морфогенетический белок, КМБ) — семейство лигандов, которые связывают рецепторы *BMP*. Помимо др. функций, они также регулируют цикл и рост волосяных фолликулов.
- Семейство факторов транскрипции *HOX* (гомеобокс) играет важную роль в осевом паттернировании тела.

СТРУКТУРЫ КОЖИ

Структуры кожи определяются тем, как они поддерживают функцию кожи. Процесс развития — приобретение этой последней функциональной единицы (рис. 4.1). Напр., поскольку основная функция кожи — барьер для предотвращения попадания внешних в-в в тело, эпидермис, или внешний слой кожи, образует сложную многослойную структуру. При этом наиболее зрелый поверхностный слой наиболее устойчив к проникновению инородного материала. Другие важные функции включают устойчивость к травмам, защиту от УФО, барьер от инфекций, восприятие окружающей среды, терморегуляцию и энергетический обмен. Эти разные системы в коже развиваются с разной скоростью и более подробно рассматриваются ниже. Самый наружный слой кожи — эпидермис. Клетки, составляющие большую часть эпидермиса, — кератиноциты, названные так из-за обилия структурного белка кератина. Кератиноциты формируют слои клеток с возрастом зрелости до состояния фактически «призраков» клеток, которые служат только

барьером и практически не потребляют энергию. В совокупности слои эпидермиса толще в областях ладоней и подошв, которые подвергаются большему давлению, и тоньше в областях без подобного давления, таких как веки. Каждый слой определяется разными кератинами, а кератины также различаются в зависимости от участка тела. Общее расположение кератиноцитов, которые созревают от нормального эпидермиса до мертвых клеток эпидермиса, также обуславливает формирование зубов и волос. Хотя в эпидермисе в целом мертвые кератиноциты регулярно отшелушиваются, чтобы позволить следующему слою созреть и заменить их, в волосах и зубах эти клетки сохраняются и образуют окончательную «ороговевшую» структуру. В эпидермисе находятся многие клетки, помимо кератиноцитов, в том числе нервные клетки, которые проникают в базальную пластинку. Это жизненно важная опорная структура, отделяющая эпидермис от дермы — следующего, более глубокого слоя кожи.

Кератины — белки, наиболее распространенные в эпидермисе. Коллагены — наиболее распространенные белки дермы. Кожа, используемая в изготовлении одежды, фактически представляет собой дерму и хорошо демонстрирует силу, которой коллагены наделяют кожу. Как обсуждалось в разделе «Развитие мезенхимы/фибробластов и жировой ткани», существует большое количество уникальных коллагенов с различными функциями. Основная клетка дермы — фибробласт, который производит коллагены и выполняет ряд др. функций. В основной области дермы также находятся такие структуры, как инвагинированный эпителий волосяного фолликула или потовая железа. Инвагинированные участки эпителия часто становятся центром для др. компонентов дермы: кровеносных сосудов, лимфатических сосудов, нервов и множества клеток гемопоэтического происхождения.

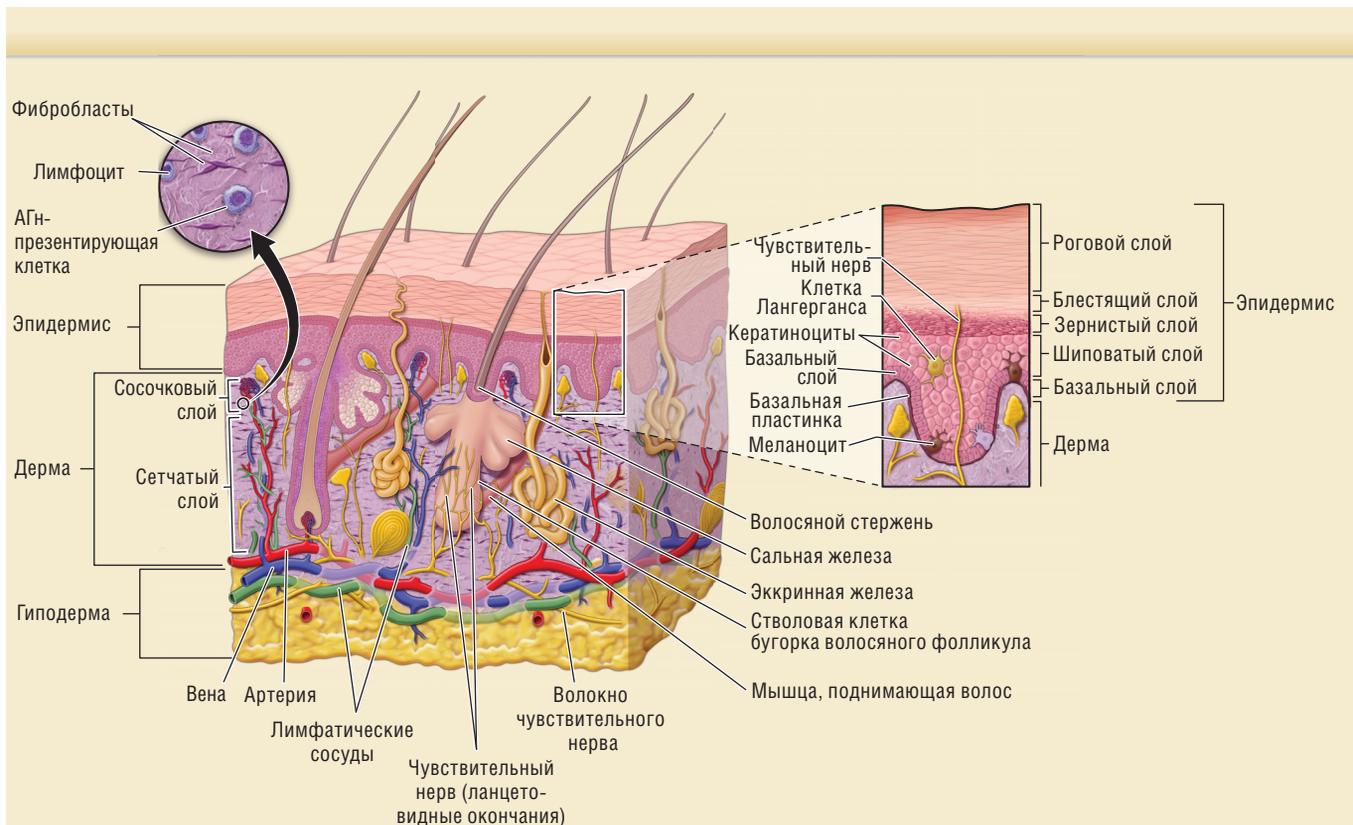


РИС. 4.1. Структуры кожи. На этой схеме изображена общая архитектура кожи и проясняется сложность процесса развития при формировании всех элементов

Последний слой — гиподерма, или ПЖК, которая переходит в фасциальные слои. Хотя в ней содержится большее количество адипоцитов и меньше коллагена, многие др. компоненты дермы представлены в гиподерме, напр. сосуды и нервы более высокого калибра.

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ЭМБРИОНАЛЬНОМ РАЗВИТИИ

Человеческое развитие происходит в течение 40 нед беременности и разделяется на триместры (табл. 4.1). Неделя развития отсчитывается от последней менструации. Растущий человек называется плодом с ~8 нед, когда развиваются верхние и нижние конечности и проявляется движение. Это происходит в течение первого триместра — от 0 до 12 нед предполагаемого гестационного возраста, когда органогенез в основном завершается. Второй триместр наступает с 12-й по 26-ю неделю и характеризуется постоянным развитием, напр. появлением первичных волосков у ребенка. Третий триместр длится с 26-й по 40-ю неделю. В этот период завершается большая часть развития, включая формирование на коже первородной смазки, функция которой — смазывание плода при прохождении через родовые пути. Функция кожи не считается полной даже при рождении, поскольку далее происходит окончательное формирование полного барьера.

Самые сложные этапы развития происходят на самых ранних стадиях, когда в течение первых 2 нед начинает формироваться кожа. Раннее развитие характеризуется несколькими каноническими структурами: морула, бластула, гастрюла, а затем соматогенез и органогенез. После оплодотворения начальное неструктурированное размножение клеток приводит к образованию морулы. Морула

разделяется, образуя более сложную структуру — бластулу. Бластула состоит из двух основных частей. Первая — трофобласт, который станет частями плаценты фетального (отличного от материнского) происхождения, а именно хориона, амниона, аллантоиса. Вторая — внутренняя клеточная масса (ВКМ), которая станет непосредственно эмбрионом. Когда ВКМ разделяется на три зародышевых листка, она становится гастрюлой. Гастрюла — первая стадия, на которой развитие кожи отделяется от развития др. органов.

Три зародышевых листка, которые образуются во время гастрюляции, включают эктодерму, мезодерму и энтодерму. В итоге эктодерма образует эпидермис и меланоциты, а также НС. Мезодерма образует фибробласты, кровеносные сосуды, мышцы и кости. Энтодерма не участвует в развитии кожи. Есть исключения из этих общих процессов. Некоторые субпопуляции фибробластов на самом деле происходят из эктодермы, поскольку они развиваются из нервного гребня.

НЕРВНЫЙ ГРЕБЕнь И РАЗВИТИЕ СОМИТОВ

Развитие нервного гребня важно для формирования кожи. Оно способствует образованию меланоцитов и фибробластов и играет роль в некоторых клинических заболеваниях, при которых нервный гребень не созревает должным образом.

Развитие нервного гребня начинается на третьей неделе жизни плода, когда эктодерма формирует внутри него нервную пластинку. Эктодерма — самый внешний слой ВКМ, расположенный на мезодерме. Пластинка клеток внутри эктодермы дифференцируется в будущую ЦНС. Но на стыке между нервной пластинкой и эктодермой

ТАБЛИЦА 4.1. Краткое представление важных этапов развития кожи

ТРИМЕСТР	РАСЧЕТНЫЙ ГЕСТАЦИОННЫЙ ВОЗРАСТ В НЕДЕЛЯХ (ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО)	ЭПИДЕРМАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ	ДЕРМАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ	РАЗВИТИЕ ПРИДАТКОВ
Первый: переход от эмбриона к плоду	2	Начинается гастрюляция и формируется эктодерма; однослойный зародышевый слой		
	3	Формы перидермы		
	8	Формы промежуточного слоя		Формирование зубных плакод
	8	Присутствуют меланоциты	Четкая граница между эпидермисом и дермой	
	9			Формируются плакоды ногтей
	10	Присутствуют клетки Лангерганса		Формируются плакоды волосяного фолликула
	12	Присутствуют клетки Меркеля	Созревает дермально-эпидермальное соединение и базальная мембрана	Формируются плакоды потовых желез на ладонных участках
Второй	13		Папиллярный слой дифференцируется от ретикулярной дермы	
	24	Слущивание перидермы	Различимы эластические волокна	
Третий	27			
	40	Рождение		

образуется особая группа клеток, известная как нервный гребень. Во время гаструляции нервная пластинка образует впадину в эктодерме, и при этом края впадины фактически поднимаются вверх. Эта приподнятая область — граница между эктодермой и нервной пластинкой — называется нервным гребнем, сходным с гребнем холма. В итоге впадина становится настолько глубокой и узкой, что верхние части эктодермы сливаются, и нервная пластинка отделяется, превращаясь в нервную трубку. Клетки нервного гребня не удерживаются ни в эктодерме, ни в нервной трубке и свободно остаются в мезодерме. Существуют некоторые различия в том, когда закрывается нервная трубка и когда мигрируют клетки нервного гребня. Это считается ключом к разгадке их функции. В голове нервный гребень мигрирует еще до закрытия нервной трубки и способствует образованию дермальных фибробластов на лице и в передней части черепа. В области туловища это происходит в последнюю очередь. Клетки нервного гребня специфически секретируют лиганд *Wnt1*. Эта сигнальная молекула активирует фактор транскрипции и цитоскелетный белок катенин.

Клетки нервного гребня продолжают мигрировать после морфогенеза нервной трубки. После отделения от эктодермы или нервной трубки нервные гребни мигрируют дорсально или вентрально. Персистентные клетки нервного гребня, которые не завершают миграцию и не дифференцируются в меланоциты, участвуют в формировании обыкновенных голубых невусов.

К третьей неделе развития человека мезодерма конденсируется в кубовидные сегменты с правильными промежутками. Это сомиты, которые расположены латеральнее нервной трубки. Они больше участвуют в формировании осевого скелета и мышц, но ранние фибробласты сомитов также считаются предшественниками фибробластов дермы. Многие из этих фибробластов, особенно из таких участков тела, как спина, происходят из дорсолатеральных частей сомита, которые также называют дерматомиотомы. Многие заболевания связаны с дефектами миграции нервного гребня, некоторые из которых поражают меланоциты (см. раздел «Меланоциты и дифференцировка»). Заболевания миграции нервного гребня, не связанные с меланоцитами, включают синдром Ди Джорджи. При этом синдроме делеция *22q11.2* приводит к порокам развития сердца, черепно-лицевых и эндокринных органов [1].

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ЭПИДЕРМИСА

Конечный эпидермис — прочный барьер, состоящий из точно разделенного последовательного слоя кератиноцитов, названных так из-за обильного синтеза кератин. Кератины — промежуточные филаменты, играющие центральную роль в регуляции функции клеток, кроме их центральной роли в обеспечении структурной поддержки [2]. Хорошо определяются конечные зрелые слои эпителия с характерными кератинами, выраженными на каждой стадии, с уникальными парами кератина типа I и кератина типа II. Отсутствие развития некоторых из этих кератинов в результате мутаций вызывает болезнь из группы буллезного эпидермолиза с образованием пузырей. Это лишь один пример важности семейства этих белков в эпидермальной функции. Изучение развития эпителия (рис. 4.2) поможет в понимании данных заболеваний.

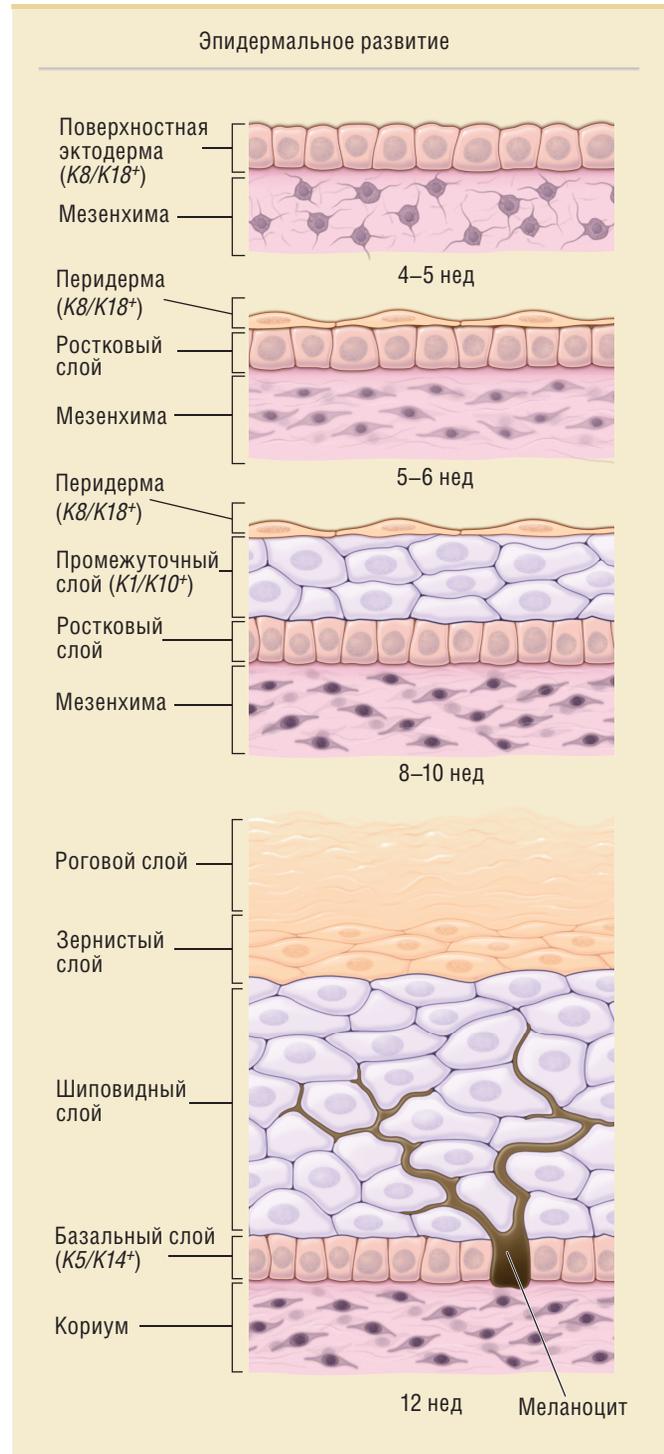


РИС. 4.2. Развитие эпидермиса. Показаны промежуточные стадии развития кожи и появление постнатальной экспрессии кератина

Развитие эпидермиса уникально тем, что ему суждено функционировать на границе раздела с воздухом, но он развивается в жидкой среде амниона и таким образом проходит некоторые уникальные стадии, которые никогда не повторяются в жизни. Эти этапы названы в честь образующих слоев: формирование перидермы, образование промежуточного слоя и полное созревание.

Эпидермальное развитие начинается вскоре после гаструляции. Хотя в большей степени оно оканчивается в первом триместре, процесс развития не завершается полностью до рождения. Формирование кожи начинается, когда эктодерма превращается в единственный слой, из-

вестный как зародышевый — кубовидный, митотически активный и недифференцированный слой. Он экспрессирует ген *p63*, который жизненно важен для дифференцировки эпидермиса. Также при его повреждении развивается синдром *ЕЕС* (синдром эктродактилии–эктодермальной дисплазии–расщелины губы и нёба). С экспрессией *p63* совпадает преобразование более примитивных цитокератинов *KRT8* и *KRT18* в более зрелые кератины базального слоя *KRT5* и *KRT14* [3]. Через 15 дней над ним формируется слой перидермы, который выглядит как уплотненные клетки с плотными соединениями и поляризованными адгезиями цитоскелета. Перидерма первоначально экспрессирует цитокератин *KRT17*, а затем цитокератин *KRT6*. Гены, которые частично контролируют образование перидермы через путь ядерного фактора каппа *B* (*NF- κ B*), включают стратифин (*SFN*), *IRF6* и ингибиторы каппа-*B*-киназы (*IKK*). Предполагаемые функции перидермы включают транспортировку и/или защиту от в-ва амниона, регуляцию дермы и участие в созревании эпителия. Недавние данные свидетельствуют, что это также защитный слой, который предотвращает патологические спайки с соседним эпителием. Отсутствие образования перидермы приводит к синдрому «кокона» человека [4].

На 60-й день беременности между перидермой снаружи и зародышевым слоем образуется промежуточный слой. Промежуточный слой формируется за счет асимметричных клеточных делений в кератиноцитах базального слоя [5]. Считается, что этот процесс во многом совпадает с процессом формирования супрабазального слоя у взрослых. В этом случае одна дочерняя клетка продолжает функционировать как стволовая клетка в базальном слое, а ее асимметричная родственная клетка движется вверх, чтобы начать дифференцировку. После образования трех слоев эмбриональной кожи одновременно с превращением в плод начинается расслоение эпидермиса. В мышшиной модели формирование барьера начинается со спины и головы. Оттуда он движется кзади к дорсальной и вентральной срединным линиям. Характеристики низкой трансэпидермальной потери воды и полное исключение красителей в качестве теста на зрелость эпидермиса достигаются только после рождения.

Дефекты в создании кожного барьера у людей связаны с клиническими синдромами ихтиоза, также называемыми дефектами ороговения. Большое разнообразие генов играет важную роль в создании кожного барьера. Нарушение любого из них может в той или иной степени вызывать заболевание. Наиболее распространен вульгарный ихтиоз с дефектами белка филагрина. Филагрин присутствует в гранулах кератогиалина в верхнем слое эпидермиса, от которого происходит термин «зернистый слой». Другие патологии включают дефекты в кератинах супрабазального слоя (*KRT1* и *KRT10*), или в ферментах, которые сшивают белки для создания непроницаемого слоя (трансглутаминазы), или в ферментах, метаболизирующих липиды, продукты которых важны для ороговения (*ALOX*) [6].

РАЗВИТИЕ МЕЗЕНХИМЫ ИЛИ ФИБРОБЛАСТОВ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Дерма образуется из мезодермального слоя эмбриона, поэтому она относится к мезенхиме. Важные структуры, такие как кровеносные сосуды и нервы, обсуждаются в разделах «Развитие кожных нервов» и «Сосудистая сеть». Помимо них, основным типом клеток, поддерживающим дерму, счи-

тается фибробласт. Эти клетки, несмотря на мономорфный вид на гистологическом исследовании, считаются гетерогенной популяцией. Наибольшее значение фибробластов заключается в их способности обильно секретировать коллагены и др. молекулы внеклеточного матрикса. Также фибробласты очень важны для функции эпителиальных клеток во многих контекстах, часто в зависимости от их расположения в организме и их подтипа в коже в данной области [7].

Первый тип неоднородности фибробластов — разнообразие различных клонов, обнаруживаемых в разных участках тела, напр. дистально, в кончиках пальцев по сравнению с проксимальной частью верхней конечности. Фибробласты передней части тела происходят из латеральной пластинки мезодермы. Считается, что фибробласты головы в большей степени развиваются из предшественников нервного гребня, а фибробласты, напр., кожи спины с большей вероятностью развиваются из сомитов (а точнее — дерматомиотомов). Эта неоднородность происхождения фибробластов может частично объяснить различные особенности кожи в этих областях, такие как высокая плотность волосяных фолликулов на голове по сравнению с брюшной стенкой. Даже в одной части тела, напр. конечности, фибробласты имеют различное происхождение в процессе развития, метка которого сохраняется даже во взрослом возрасте [8]. В частности, фибробласты запрограммированы определенной комбинацией генов *HOX*. Даже после культивирования фибробластов эта комбинация генов сохраняется для определения, напр., проксимального и дистального участков с функциональными проявлениями, такими как толстая безволосая кожа на ладонях и подошвах. Это согласуется с жизненно важной ролью *HOX* в определении паттернирования тела, где мутации могут приводить к выраженным изменениям. Эти изменения включают появление ног у мутантов *Antennapedia Drosophila* там, где должны быть антенны.

Хотя доказательства несколько неоднозначны, мезенхимальные клетки считаются регуляторами функции кератиноцитов [9]. В исследованиях по замене тканей, где сопоставляли не совпадающие по положению слои эпидермиса и дермы (напр., ладонно-подошвенная дерма с волосистым эпидермисом), фибробласты в некоторых случаях могли «перепрограммировать» функцию кератиноцитов. Хотя контаминация остается теоретической проблемой [10–14], это один из примеров, предполагающих, что фибробласты не просто важны для синтеза внеклеточных белков, но на самом деле помогают определять идентичность и функцию эпидермиса.

Существует также неоднородность фибробластов в пределах данного участка кожи. Обычный предшественник фибробластов (у мышей характеризуется маркерами *PDGF α* , *Dlk1* и *Irig1*) дает начало двум общим линиям фибробластов. Одни предназначены для верхней части дермы, а др. — для нижней части дермы. Предшественник верхних дермальных фибробластов (*PDGF α* ⁺, *Blimp1*⁺, *Dlk*, *Irig1*⁺) становится дермальным сосочком (клубок фибробластов, который контролирует кератиноциты волос), мышцей, поднимающей волос (прикрепленная к волосам мышца, вызывающая мурашки на коже), и фибробластом верхней части дермы, называемым папиллярным фибробластом. Эти фибробласты уникальны своей большей плотностью и смещенным синтезом коллагена, такого как коллаген III по сравнению с коллагеном I. Появляется больше информации о том, как эти предшественники дифференцируются и локализуются. Напр., касательно роли нефронектина как сигнала созревания в компартменте стволовой клетки

волосяного фолликула, индуцирующего дифференцировку мышцы, поднимающей волос [15]. Предшественники нижних дермальных фибробластов (*PDGFRa*⁺, *Blimp1*⁻, *Dkl1*⁺) дают начало не только адипоцитам, но и ретикулярным фибробластам (более низкая плотность и смещение продукции коллагена в сторону коллагена I по сравнению с выработкой коллагена III). Эти ретикулярные фибробласты также дифференцируются в миофибробласты во время травмы, что способствует заживлению раны и образованию рубцов. Отдельная группа определила др. популяцию фибробластов, которая способствует образованию рубцов в месте ран и классифицируется по высокой экспрессии гена *Engrailed (eng1)* во время развития [16]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить пересечения этих популяций и то, что их контролирует. Но отчетливо проявляется гетерогенность фибробластов.

Особенность развития фибробластов — они сохраняют свою мезодермальную способность трансдифференцироваться, напр., в кости и жир в культуре клеток, особенно из сосочков дермы или фибробластов, окружающих волосяной фолликул во влагалище волоса. Это классические определяющие признаки мезенхимальных стволовых клеток, происходящих из костного мозга. Но мезенхимальные стволовые клетки отличаются от большинства резидентных дермальных фибробластов, не считаются нормальным компонентом дермы и не способствуют образованию дермы [7, 17]. Точно так же перидциты — фибробласты, тесно связанные с кровеносными сосудами, — не способствуют образованию дермы.

Жировые клетки играют важную роль в энергетическом балансе. Изучена их более обширная роль, напр., в иммунном надзоре [18] и координации цикла роста волос [19]. Адипоциты развиваются из предшественников нижних дермальных фибробластов. Подобно разнообразию фибробластов, существует также большое разнообразие адипоцитов. Центральное различие заключается между белыми жировыми клетками, которые хранят энергию в виде липидов, и бурными жировыми клетками, которые сжигают энергию для выработки тепла за счет разобщения окислительного фосфорилирования. У людей бурые жировые клетки расположены в ПЖК в околошейной/межлопаточной и надключичной областях [20]. Рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом, γ (*PPAR γ*) — важный фактор транскрипции для развития белого и бурого жира, но *Prdm16* однозначно важен для развития бурого жира [21]. Влияние бурых адипоцитов на функцию кожи в норме и при патологии — важная область будущих исследований.

Отличительные клинические синдромы дефектов развития мезенхимы включают очаговую гипоплазию дермы или синдром Гольца, вызванный мутациями в гене *PORC*, который важен для секреции молекулы *Wnt*. При синдроме Гольца среди др. симптомов атрофия дермы проявляется жировыми грыжами в виде мягких желто-красных узелков, появляющихся по линиям Блашко, и язвами на участках, где отсутствует кожа. Аналогичные клинические синдромы патологии жировой ткани включают липодистрофию, такую как синдром Берардинелли–Сейпа, когда недостаточное развитие жировой ткани происходит из-за дефектов в гене, синтезирующем липиды, *AGPAT2* [22].

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА МЕЛАНОЦИТОВ

Динамика развития меланоцитов — ключ к разгадке множества наследственных заболеваний пигментации человека и меланомы. Напр., существует несколько гипотез,

объясняющих резистентность к лечению и метастатический потенциал меланом. Меланомы обладают внутренней способностью сопротивляться окислительному повреждению. Другие ученые утверждают, что значительная миграция меланоцитов во время развития может воспроизводиться в метастатическом потенциале. Большие расстояния, на которые мигрируют меланобласты, заставляют задуматься о том, как их поведение может отличаться среди менее и более мигрирующих популяций, когда меланобласты достигают места назначения. Меланоциты м.б. обнаружены к 8-й неделе предполагаемого гестационного возраста (ПГВ) [23] в эпидермисе человека.

Меланоциты происходят из нервного гребня, как описано в разделе «Нервный гребень и развитие сомитов», мигрируя из закрывающейся нервной трубки. Их *SOX10*-«+» предшественник в дополнение к меланоцитам также может дифференцироваться в глиальные клетки. При дифференцировке в меланоциты они начинают экспрессировать критический фактор транскрипции *MITF* (фактор транскрипции, связанный с микрофтальмией), а также белки *DCT* и *KIT*. Эти клетки-предшественники фактически могут терять экспрессию *MITF* и *KIT*, чтобы превратиться в меланобласт. Меланобласты — взрослые стволовые клетки меланоцитов, которые живут в компартменте стволовых клеток бугорка волосяного фолликула. Эти меланобласты дифференцируются путем асимметричных делений до зрелых меланоцитов (экспрессирующих *TYR* — тирозиназу), которые заполняют волосяной фолликул, чтобы придать пигмент волосам [24]. Меланобласты не только заполняют волосяные фолликулы, но и создают базу для потовых желез, где они могут способствовать развитию акральных меланом. Стволовые клетки меланоцитов также снабжают межфолликулярные меланоциты, что играет важную роль во время терапии УФО у пациентов с витилиго.

Существует ряд клинических коррелятов с развитием меланоцитов. Меланоциты присутствуют в дерме в большей степени при онтогенезе и в меньшей степени у взрослых. Но кожные меланоциты сохраняются после рождения в нескольких участках, включая тыльную поверхность кистей и стоп, крестец или ягодицы и кожу головы. Эти области имеют клиническое значение, поскольку они становятся частыми участками появления голубых невусов. Другой пример дефектного развития меланоцитов — пьебалдизм, когда нарушенная миграция меланоцитов вторична по отношению к дефектам, напр. в передаче сигнала фактора роста *c-kit*, приводящего к появлению участков альбинизма.

РАЗВИТИЕ КОЖНЫХ НЕРВОВ

Кожа содержит множество сенсорных нейронов, которые в процессе развития требуют тщательной координации для правильного размещения. Несколько типов сенсорных нервов можно разделить на основе их восприятия (прикосновения или температуры), их местоположения (более глубокий кожный рецептор давления Пачини или восприятия давления при прикосновении в основании волоса) и степени миелинизации (волокна *Ab*, *Ad* или *C*) [25].

В коже сенсорные нейроны развиваются из ганглиев тройничного нерва (голова) или ганглиев задних корешков (др. локализация). Сенсорные нервы кожи начинают развиваться вслед за двигательными нейронами [26]. Но вместо того, чтобы оканчиваться в мышцах, как двига-

тельные нейроны, соматосенсорные нервы кожи продолжают развиваться по направлению к периферии ткани. Признаки этого расхождения происходят от кератиноцитов, и современные предположения о подлинности этих признаков включают гепарансульфат-протеогликианы и рецепторы семейства лейкоцитарных АГн на нейронах. Интересный и до сих пор не решенный вопрос: каким образом они по-разному регулируются в областях с более плотной иннервацией (напр., ладонные участки).

Клетки Меркеля — причина кожного новообразования с выраженной злокачественностью. Они действуют, регулируя сенсорные рецепторы млекопитающих [27]. Клетки Меркеля развиваются из кератиноцитов базального слоя, что доказано их отсутствием у мышей с удаленным в кератиноцитах *KRT14*⁺ геном *Atoh1* [28]. В соответствии с их функцией клетки Меркеля обнаруживаются уже на 12-й неделе ПГВ с особенно высокой плотностью в ладонных участках, придатках и нервах [29]. Другой пример развития эпителиальных сенсорных клеток из кератиноцитов — вкусовые рецепторы языка. Общность эктодермального происхождения свидетельствует о пластичности развития между кератиноцитами и нейроноподобными клетками [30].

РАЗВИТИЕ ПРИДАТКОВ

Придаточные структуры относятся ко всем придаткам кожи или специализированным структурам кератиноцитов с уникальными функциональными целями, такими как рост волос, ногтей или продукция пота. Эти придатки имеют сходство в развитии с настоящими придатками конечностей. Это видно на примере мышей, у которых делеции в гене β -катенина или *p63* приводят к появлению эмбрионов с деформациями конечностей, а также к образованию придатков кожи.

Из этих придатков наиболее изучен волосяной фолликул. Интересная аналогия с развитием волосяного фолликула состоит в том, что даже у взрослого человека волосы проходят повторяющиеся циклы апоптоза с последующей регенерацией, которая частично повторяет развитие. Но во время нормального цикла роста волос сохраняется компартмент стволовых клеток бугорка, в отличие от процесса развития, когда он формируется *de novo*. Но мышечная модель показала, что взрослые особи могут полностью воспроизводить органогенез волосяных фолликулов даже с перестройкой компартмента стволовых клеток [31].

Как происходит эмбриогенез волоса (рис. 4.3)? Существовало признанное мнение, что самый ранний этап развития волос инициируется активностью β -катенина в кератиноцитах, а не в фибробластах. Но теперь считается, что инициация развития β -катенина в кератиноцитах и фибробластах может происходить одновременно. Эти эпидермальные и дермальные сигналы определяют, как формируется регулярное расстояние между волосяными фолликулами. Математические модели реакции-диффузии с участием активаторов и ингибиторов могут эффективно генерировать регулярно повторяющиеся узлы активности. Учитывая сходство с регулярным расположением волосяных фолликулов, предполагается, что это происходит *in vivo* [32]. Сигналы, участвующие в формировании паттерна, включают *Wnt*, сигналы *BMP* и *FGF* (фактора роста фибробластов). В завершеном процессе сигналы сначала широко воздействуют, а затем становятся более локализованными и структурированными, чтобы отразить оконча-

тельную архитектуру ткани. В общих чертах развитие волос схоже с развитием зубов и МЖ, а также др. структур.

Самые ранние морфологические изменения — формирование волосяной плакоды в эпидермисе, где кератиноциты становятся более тонкими, столбчатыми и плотно расположенными. Это происходит через ~75 дней ПГВ и сопровождается скоплениями конгрегированных или конденсированных фибробластов под эпидермисом. Следующая стадия — фаза зародыша волос (80 дней ПГВ; иногда называемая волосяным зачатком). Она представляет собой более выраженное движение эпителия вниз с образованием прозрачного бугорка, за которым следует продолжение эпителиальной инвазии вниз через стадию волосяного тяжа (100 дней ПГВ). Во время стадии волосяного тяжа эпителий начинает обволакивать и охватывать ассоциированную популяцию индуктивных фибробластов, которая теперь называется дермальным сосочком. Некоторые авторы выделяют заключительную стадию волосяной луковицы, к концу которой формируются сальные железы. В конце развития волосяного фолликула он способен образовывать ороговевший стержень — волос лануго. Волосы лануго относятся к первой волне образования волос и появляются через ~130 дней ПГВ. Не все волосы развиваются одновременно, и большинство волос лануго выпадает еще до рождения.

Компартмент стволовых клеток волосяного фолликула (бугорок) назван так потому, что во время развития эта область (расположенная примерно между мышцей, поднимающей волос, и сальной железой в области перешейка) округляется в виде бугорка с противоположной стороны более прямого края волосяного фолликула [33]. В последние годы определяются новые, отдельные популяции стволовых клеток волосяного фолликула, некоторые даже за пределами области бугорка. Многие из них отмечены специфическими членами семейства *LGR* рецепторов *Wnt* [34].

Набор сигналов помогает определить паттерн развития волосяных фолликулов. Также оркестр сигналов координирует заключительные этапы морфогенеза. Активность β -катенина наиболее важна для развития придатков. Напр., у мышей с активированными версиями β -катенина в кератиноцитах образуются избыточные волосяные фолликулы. Нижестоящие гены, которые активируются и необходимы для морфогенеза, включают функции *EDA* и *EDAR*. Напр., человеческие мутации в *EDAR* вызывают синдромы, при которых люди рождаются с меньшим количеством волосяных фолликулов и потовых желез. Другие гены, важные для развития волос, включают пути *Shh*, *BMP* и *FGF* [35]. Разные структуры в волосах по-разному реагируют на эти сигналы. Напр., дифференцировка сальных желез зависит от низкой активности пути β -катенина, а также среди прочего от *c-Myc*, рецептора андрогена, и *p53* [36].

Сальные железы развиваются во время фазы волосяной луковицы из стволовых клеток кератиноцитов волосяного фолликула *SOX9*⁺ *LRIG1*⁺ в течение 13–14 нед жизни плода. Хотя активность сальных желез снижается в детстве, они более активны во время эмбриогенеза (при продукции первородной смазки) и в период полового созревания [36]. Классические сальные железы всегда связаны с волосяными фолликулами и существуют неизолированно. Лишь в различных вариациях сальные железы, обозначенные как одиночные, включают мейбомиевую железу глаза, гранулы Форда в рту, железы Тайсона на крайней плоти и железы Монтгомери в области женской ареолы.

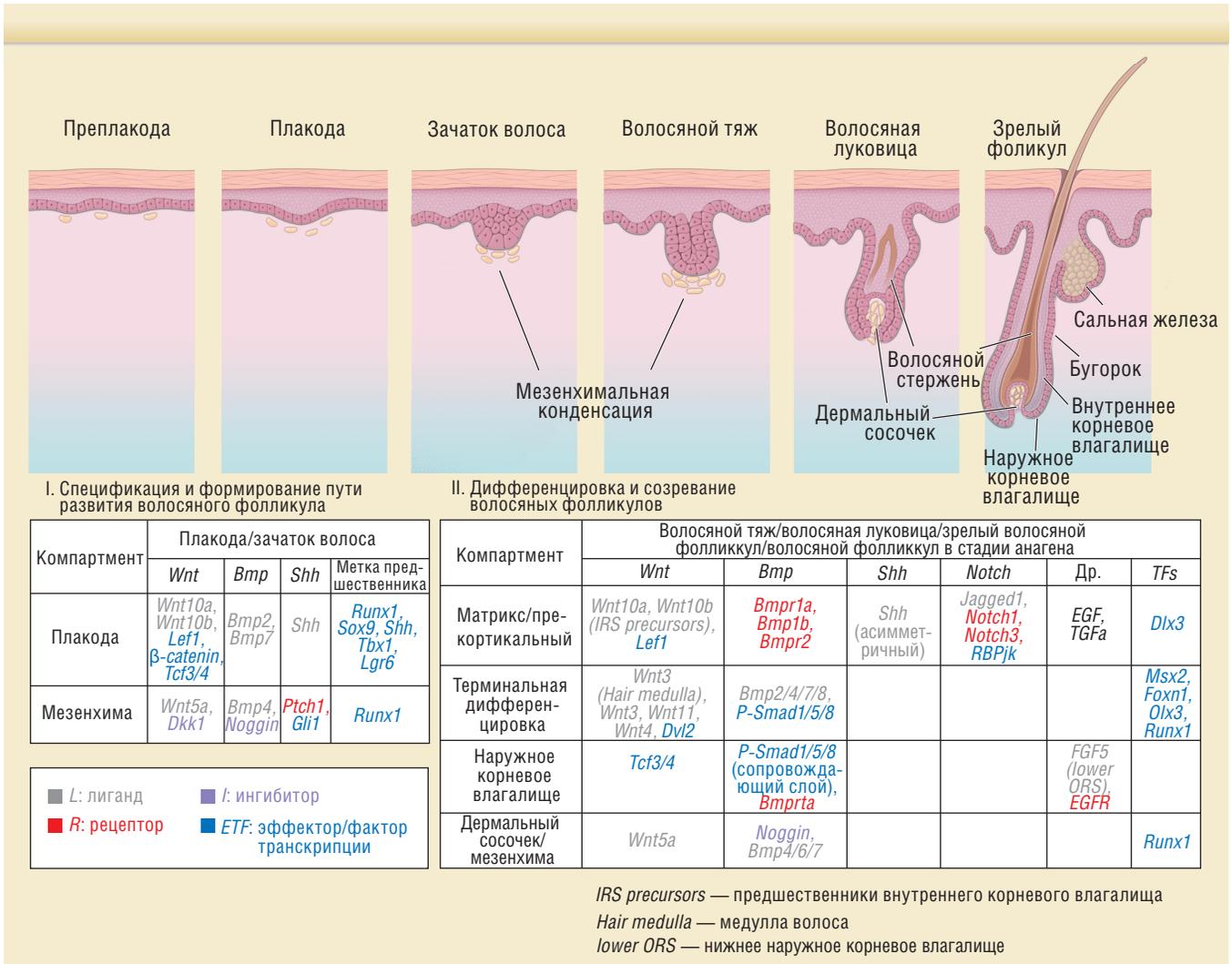


РИС. 4.3. Развитие волосяного фолликула. Показаны стадии развития волосяного фолликула с акцентом на перекрывающиеся сигнальные пути между начальным морфогенезом волосяного фолликула и постнатальным циклом волоса. (По материалам Lee J., Tumber T. *Hairy tale of signaling in hair follicle development and cycling*. Публикуется с разрешения *Semin Cell Dev Biol.* 2012, 23(8). 906–916. Copyright © Elsevier.)

Меньше известно о динамике развития др. структур придатков, таких как одиночные сальные железы. Существует много совпадений, таких как первичность эпителиально-мезенхимальных взаимодействий и участие путей β-катенина и EDAR. Напр., для развития потовых желез и ногтей требуется EDAR. Это подтверждается даже небольшими естественными вариантами EDAR (V370A), которые вызывают у людей такие изменения, как густые волосы, лопатообразные резцы и увеличение плотности эккринных потовых желез [37]. Другое сходство заключается в том, что точно так же, как волосы лануго считаются начальной волной ороговения, ногти имеют предварительный ноготь, который завершает свое развитие, а затем сбрасывается в утробе матери во втором триместре. Развитие ногтей тоже требует программирования HOX (см. обсуждение HOX в разделе «Развитие мезенхимы или фибробластов и жировой ткани»). Пример — пациенты с синдромом ногтя-надколенника с мутациями в гене HOX LMx1b [21]. Потовые железы в коже ладоней развиваются с 12-й по 13-ю неделю ПГВ, а на остальных частях тела — на 20-ю неделю, следуя той же схеме формирования плакод, что и волосяной фолликул.

Помимо волос, ногтей и потовых желез, последние придатки кожи — апокринные железы. Они находятся

в областях подмышечных впадин и половых органов, отвечающих на действие гормонов. Поскольку апокринные железы отсутствуют в большинстве, если не во всех областях у мышей, биология их развития изучена недостаточно. Помимо вышеперечисленных придатков существуют др. специализированные ороговевающие структуры — дерматоглифы. Это технический термин, обозначающий гребни, отвечающие за характерные отпечатки пальцев. Развитие ладонной дерматоглифики начинается на ~7-й неделе ПГВ, когда появляются выпуклости на ладонях и подошвах, называемые ладонными подушечками [38]. В-во ладонных подушечек — скопления сгруппированных фибробластов. По мере регрессии волярных подушечек появляются эпидермальные гребни в результате локальной гиперпролиферации базального слоя эпидермиса. Существует несколько этапов развития эпидермального гребня, а также выделяют др. особенности этого процесса.

СОСУДИСТАЯ СЕТЬ

Сосудистая сеть — важный этап развития для непрерывного роста и жизнеспособности кожи. Стволовые клетки, которые вносят вклад в развитие сосудов, назы-

ваются ангиобластами. Они развиваются из мезодермы, дифференцирующейся в направлении эндотелиального клона посредством таких сигналов, как *Indian hedgehog (Ihh)*, *FGF2*, *BMPs* и фактор роста эндотелия сосудов (*VEGF*) [39]. Ангиобласты существуют вначале как разбросанные клетки в мезодерме, но затем сливаются и образуют трубки с просветами. Далее они завершают свою дифференцировку в направлении эндотелиальных клеток. После этого клетки ветвятся и прорастают, чтобы удлиниться [39] и созревать при реакциях с участием *TGF-β* и фактора роста тромбоцитов (*PDGF*). Ангиопоэтин-1 необходим для привлечения связанных клеток перидцитов.

Современные модели утверждают, что кожная сосудистая сеть развивается по сигналам от ранее установленных кожных периферических сенсорных нейронов [40]. Напр., у мутантов с нарушенным ветвлением нервов артерии следуют этим ложным паттернам из-за активности провазкулярного гормона роста *VEGF*. Это вызывает вопрос о том, как вены и артерии формируют параллельное расположение. Это расположение важно для минимизации потери тепла, чтобы артерии нагревали возвращающуюся по сосудистому сплетению венозную кровь. *EphrinB2*, высвобождаемый артериями в качестве лиганда для рецептора *EphB4* в венах, важен для поддержания артериовенозного (А-В) сплетения [41]. Только недавно было выяснено, как залегают рядом артерии и вены. В одной из современных моделей сигнальный агент *Apelin* продуцируется из артериальных эндотелиальных клеток и стимулирует хемотаксис и экспрессию *APJ* (рецептора, связанного с G-белком) на венозных эндотелиальных клетках, способствуя расположению А-В [42].

Плотность сосудистой сети отличается в зависимости от участка кожи. Напр., отмечена большая плотность сосудов в коже черепа по сравнению с областью спины. Это объясняется действием местных сигналов — нетрина, *VEGF*, *Slit* и семафоринов. Этому также способствуют различия в развитии нервов и придатков, таких как волосяные фолликулы. Формирование придатков часто предшествует полному развитию сенсорных нейронов. Поэтому дальнейшее выявление секретируемых факторов, напр. волосяных фолликулов или потовых желез, которые направляют развитие нервов и сосудистой сети, — важная область будущих исследований.

Развитие лимфатической сети происходит через созревание сформировавшихся венозных эндотелиальных клеток, экспрессирующих *PROX1*. Эти клетки отпочковываются и мигрируют, чтобы создать лимфатические сосуды, в областях экспрессии *VEGF-C* в латеральной мезодерме.

Существует большое разнообразие клинических синдромов с аберрантным развитием сосудистой сети. Одно из характерных заболеваний — синдром Стерджа–Вебера, при котором дефекты гена *GNAQ* вызывают заметные винные пятна на лице, а также внутричерепные сосудистые аномалии. Эти аномалии приводят к судорогам и умственной отсталости, что вызывает большее беспокойство, чем винные пятна.

ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ В КОЖЕ

Выделяют множество типов гемопоэтических клеток кожи. Часто определяются новые субпопуляции, они обычно включают лимфоциты и миелоидные клет-

ки. Самое раннее развитие клеток крови происходит за пределами кожи [43]. Желточный мешок развивающегося эмбриона первым вносит вклад в развитие клеток крови, поставляя ядросодержащие эритроциты. Эти эритроциты обеспечивают кислородом развивающийся эмбрион. Желточный мешок также генерирует некоторые важные миелоидные линии, такие как кожно-специфические АГн-представляющие клетки, известные как клетки Лангерганса. Клетки Лангерганса обнаруживаются на 10-й неделе беременности [44]. Вторая волна развития гемопоэтических клеток происходит в дорсальной аорте, позднее — в печени. Здесь образуются гемопоэтические стволовые клетки, которые могут дать начало всем линиям клеток крови, а также воспроизвести весь костный мозг.

Как, помимо клеток Лангерганса, в коже появляются др. иммунные клетки? Не все *T*-клетки просто проходят через эпидермис из крови и ЛУ, но специальный состав резидентных *T*-клеток памяти важен для поддержания иммунитета. Резидентные центральные *T*-клетки памяти, которые находятся в ЛУ, имеют общего предшественника — наивную *T*-клетку — для специфических *T*-клеток кожи, но они развиваются у взрослых, а не у эмбрионов [45].

Дефектное развитие гемопоэтических клеток может вызывать характерные кожные синдромы, включая синдром гипериммуноглобулина *E* (гипер-*IgE*) или синдром Джоба. При синдроме Джоба развиваются мутации сигнального преобразователя и активатора транскрипции 3 (*STAT3*) — жизненно важной сигнальной молекулы в лимфоцитах. Эти мутации приводят к нарушению развития клеток *T*-хелперов 17 и к избыточному профилю *T*-хелперных клеток 2, к эозинофилии и гипер-*IgE*. Эти состояния характеризуются хронической экземой и рецидивирующими кожными инфекциями *Staphylococcus aureus*.

МОЗАИЦИЗМ

Важный коррелят развития кожных заболеваний — мозаицизм, при котором эмбрион приобретает новую мутацию в процессе развития [48]. Это приводит к рождению ребенка, у которого часть клеток представляют дочернюю линию клеток от первой клетки. Первая клетка приобрела мутацию — мутированную ДНК, — а остальные клетки относительно здоровы. Географическая картина болезни индивидуума — прямой канал для моделей развития и распространения из исходной клетки. Важны различные морфологии мозаицизма, и наиболее классическая морфология называется линиями Блашко. Эти линии состоят из линейных расширений или из кривых паттернов растущего мутантного клона, на которые влияет новая мутация [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нобелевская премия по медицине в 2012 г. присуждена *Shinya Yamanaka* за первый определенный набор генов, которые преобразуют фибробласт кожи в тотипотентную эмбриональную стволовую клетку, способную образовывать любую ткань, — индуцированную плюрипотентную стволовую клетку. Это положило начало новой гонке за пониманием точных сигналов, не-

обходимых для создания каждой клетки тела. Можно получить специфические для пациента стволовые клетки с одновременной коррекцией генетических повреждений перед повторной имплантацией в пораженные участки. В качестве альтернативы для инструментов исследования м.б. созданы уникальные генетические модели. Для кожных биологов тщательное понимание развития кожи — первый шаг к тому, чтобы использовать силу клеточной терапии как совершенно новую терапевтическую область. Изучение биологии развития

кожи очень продуктивно, но в знаниях все еще остаются большие пробелы в этой области и в др. направлениях по улучшению здоровья человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ



Глава 5. Рост и дифференцировка эпидермиса

:: Terry Lechler

КРАТКИЙ ОБЗОР

- Эпидермальный гомеостаз и заживление ран обусловлены пролиферацией стволовых клеток и клеток-предшественников в базальном слое.
- Дифференцировка эпидермиса — строго регулируемый процесс, который контролируется взаимодействием между факторами транскрипции, модификаторами хроматина и посттранскрипционными регуляторами.
- Терминальная дифференцировка приводит к появлению двух барьеров, плотным соединениям и ороговевшим конвертам, которые защищают нас от внешней среды.

ВВЕДЕНИЕ

Эпидермис должен поддерживать непроницаемый барьер от внешнего мира на протяжении всей жизни. Одновременно, каждые 2 нед, он обновляется и сохраняет способность заживлять раны. Для выполнения этих разнонаправленных ролей у эпидермиса существует строго регулируемая программа пролиферации и дифференцировки. Клетки-предшественники в базальном слое эпидермиса обладают выраженной способностью к пролиферации и самообновлению, а основная роль дифференцированных клеток — создание барьера. В этой главе рассмотрено текущее понимание роли стволовых клеток в межфолликулярном эпидермисе, контроль пролиферации в базальных клетках и взаимодействие как путей и структур для создания эпидермального барьера. Некоторые из этих данных получены в результате исследований кожи мышей, которая структурно отличается от эпидермиса человека. Однако во многих случаях существуют исследования культивируемых человеческих клеток или коррелятов болезней человека, которые подтверждают некоторые результаты на мышах.

ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ РОСТ

ЭПИДЕРМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Стволовые клетки — клетки-предшественники, которые могут обновляться и давать дифференцированное потомство в течение длительного периода времени.

Способность эпидермиса к постоянной регенерации и заживлению ран указывает на то, что он должен содержать стволовые клетки. Новаторская работа *Howard Green* и соавт. позволила выращивать эпидермальные стволовые клетки в культуре, что стало большим подспорьем для понимания многих аспектов биологии эпидермальных стволовых клеток. Эта работа привела к клиническому применению культивированных эпидермальных стволовых клеток для лечения ожоговых ран, что считается примером использования взрослых стволовых клеток в регенеративной терапии [1]. В этой главе описаны некоторые текущие аспекты современных знаний о стволовых клетках межфолликулярного эпидермиса. Но эти знания отстают от понимания стволовых клеток волосяного фолликула (обсуждается в главе 7).

Когда клетки эпидермиса человека выращивают в стандартных условиях, они неоднородны по своей способности к самообновлению. Некоторые подвергаются только нескольким циклам деления и содержат транзитные амплифицирующие клетки — высокопролиферативную, но недолговечную клеточную популяцию. Клетки, которые активно самообновляются, относятся к предполагаемым стволовым клеткам. В соответствии с разницей в активности изолированные базальные клетки экспрессируют различные уровни ряда генов, включая интегрин *b1*, *LRIG1* и *CD46* [2–4]. Клетки с высокой экспрессией этих генов обладают выраженной способностью к самообновлению *in vitro* и склонны к образованию скоплений в неповрежденной коже. Такие данные согласуются с представлением о наличии отдельного пула стволовых клеток в базальном слое. Методы одноклеточного секвенирования дополнительно продемонстрировали, что гетерогенность будет существовать даже в обогащенном пуле стволовых клеток [4]. Несмотря на то что сложно определить функциональные роли и последствия неоднородности в коже человека *in situ*, возможно проведение таких типов исследований на мышах. Однако продолжают дискуссии об иерархическом составе предшественников в эпидермисе мышей. Хотя некоторые исследования предполагают, что базальный слой состоит из одной унипотентной популяции, др. предоставили доказательства наличия как минимум двух типов клеток-предшественников, которые различаются по динамике пролиферации