



РЕТИНОИДЫ

РЕТИНОИДЫ

Альманах

Выпуск 23

RETINOIDS

Almanac

Volume 23

ЗАО «Ретиноиды» - 15 лет

Москва – ЗАО «Ретиноиды»

2006

Альманах “Ретиноиды”- это неперiodическое тематическое издание, содержащее публикации об экспериментальных и клинических исследованиях отечественных лекарственных препаратов дерматотропного действия, материалы, отражающие жизнь ЗАО “Ретиноиды”, а также сведения об истории медицины в сфере фармакологии, физиологии, гистологии. Альманах адресован врачам-дерматологам, специалистам, занимающимся изучением фармакологических свойств витамина А и ретиноидов, аптечным работникам, а также студентам, аспирантам и преподавателям медицинских специальностей.

Альманах финансирует и издает ЗАО “Ретиноиды”. Точка зрения авторов публикаций не обязательно отражает точку зрения издателя. Все авторские права принадлежат ЗАО “Ретиноиды”, без согласования с руководством которого не могут быть ни переведены на другие языки, ни депонированы, ни размножены любым из способов ни весь альманах, ни его отдельные работы, ни их фрагменты.

© - “RETINOIDS” Ltd. All rights are reserved. Neither this book, nor any part of it may be transmitted, reproduced in any form or translated into other languages without official permission from the publisher. Authors's conceptions does not necessary coincide with publisher's point of view.

© – ЗАО “Ретиноиды”,
фармацевтическое научно-производственное предприятие

**111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, строение 5, ЗАО "Ретиноиды".
Тел./факс: (495) 788-50-14; (495) 234-61-18; (495) 234-61-19; (495) 234-61-23.
103055, 2-ой Вышеславцев пер., д. 15, строение 2, 2-й подъезд, 3-й этаж. На-
учный дерматологический центр “Ретиноиды”. Тел./факс: (495) 684-21-87.
e-mail: retinoids@yandex.ru; science@ retinoids.ru; ndc@cutis.ru; ndc-
retinoids@yandex.ru;
Интернет: www.retinoids.ru; www.potanet.ru**

ЗАО «РЕТИНОИДЫ» – «ЛИДЕР ЭКОНОМИКИ РОССИИ»

А.С.Кинзирский

ЗАО "Ретиноиды" (Москва)

В этом году ЗАО «Ретиноиды» исполняется 15 лет. Основанное в 1991 году как малое предприятие «Ретиноиды» проделали путь становления в фармацевтическом секторе экономики России. Сегодня мы осуществляем бизнес в шести интеллектуально емких направлениях.

- Изготовление лекарств.
- Изготовление учебных пособий (гистологические препараты).
- Научно-исследовательская работа (доклинические испытания потенциальных лекарственных средств).
- Медицинские услуги (прием больных в Научном дерматологическом центре «Ретиноиды»).
- Издательская деятельность.
- Разработка программ для ЭВМ.

Этот путь не остался незамеченным. По итогам предыдущего финансового года наши «Ретиноиды» из разряда малых перешли в разряд предприятий среднего бизнеса. Этот переход можно проследить на представленной диаграмме, отражающей выпуск продукции в условных единицах (тыс.шт.уп.) за 8 лет (с 1998 по 2005 г.).

Выпуск препаратов за 5 лет, начиная с 2001 г. практически увеличился вдвое по сравнению с предыдущим пятилетием (Рис). Независимым советом экспертов организационного комитета общественного конкурса «Лидеры экономики России» предприятию в 2005 г. присвоено почетное звание «Лидер экономики России».

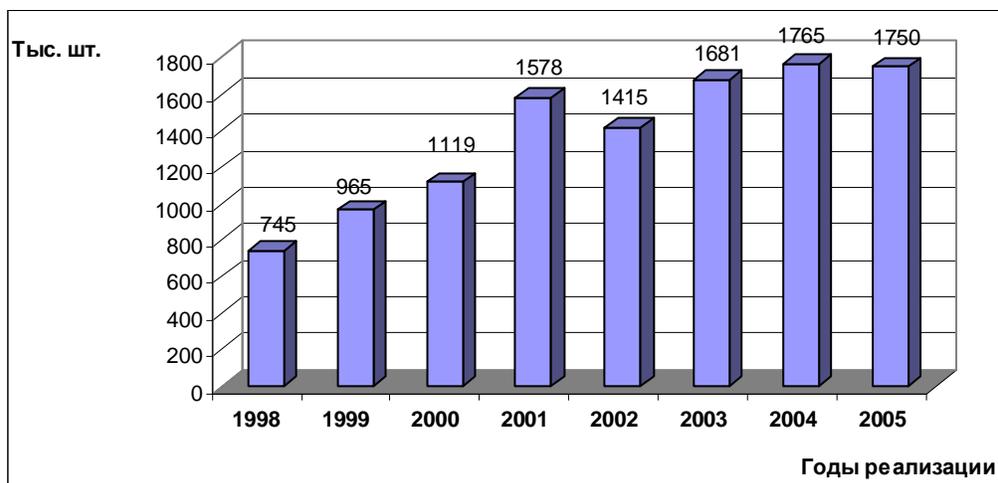


Рис. Динамика роста выпускаемой продукции ЗАО «Ретиноиды» в условных единицах (тысячах штук упаковок).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ РЕТИНОИДЫ *

В.И.Ноздрин, В.И.Альбанова

ЗАО "Ретиноиды" (Москва)

Показания и способы применения

Видестим®, мазь содержит 0,5% ретинола пальмитата; Р. № 001403/01-2002. Международное непатентованное название (МНН): ретинол. Воспалительные заболевания и состояния кожи, сопровождающиеся сухостью и замедленным заживлением: дерматиты, экземы, атопический дерматит, нейродермит (вне обострения), хейлит, трещины, эрозии и ссадины; возрастные изменения, а также заболевания кожи, связанные с нарушением процесса ороговения. Применяется после прекращения лечения кортикостероидными мазями, а также для активизации восстановительных процессов при различных дерматозах. Мазь наносят тонким слоем на пораженные участки кожи утром и вечером. Перед нанесением раневую поверхность и трещины обрабатывают антисептиком.

Курс лечения может составлять 4-12 недель. Выпускается в тубах по 35 г.

Радевит®, мазь, содержащая витамины А, Д и Е. Р. № 000330/01-2001. Ихтиоз и ихтиозиформные дерматозы, себорейный дерматит, трещины, эрозии и ожоги кожи, неинфицированные раны и язвы, экзема, дерматит, нейродермит, аллергический контактный дерматит (все – вне стадии обострения), псориаз, сухость кожи. Предотвращение раннего старения кожи, рецидивов хронических воспалительных и аллергических заболеваний кожи, после прекращения лечения кортикостероидными мазями, а также как смягчающее и увлажняющее средство при легко раздражимой коже, в том числе с повышенной чувствительностью к косметическим средствам. Мазь наносят тонким слоем 2 раза в день, при сильном шелушении кожи - под окклюзионную повязку. Перед нанесением мази на трещины и другие дефекты кожи их обрабатывают антисептиками. Выпускается в тубах по 35 г.

Редecil®, мазь, содержит ретинола пальмитат и метилурацил; Р. № 001031/01-2002. Ихтиоз, гиперкератозы, себорейный дерматит, псориаз, атопический дерматит, нейродермит, экзема, обморожения, ожоги, эрозии, язвы, трещины, при атрофии кожи после длительного применения кортикостероидных препаратов. Мазь наносят тонким слоем утром и вечером 4-12 недель. Выпускается в тубах по 35г.

Ретинола пальмитат, раствор для приема внутрь в масле 100000 МЕ/мл; Р. № 000550/01-2001. МНН: ретинол. Нарушения процессов ороговения, салоотделения и заживления. Ихтиоз, ихтиозиформные эритродермии, кератодермии, болезнь Девержи, угри, болезни волос, себорея, облысение, нейродермит, псориаз,

* Все препараты разработаны и выпускаются ЗАО "Ретиноиды". Отпускаются без рецепта.

семейная доброкачественная пузырчатка Хейли-Хейли, вариабельная эритрокератодермия, врожденная пахионихия, лейкоплакии, буллезный эпидермолиз, туберкулез кожи, ульэритема надбровная, фолликулярный дискератоз Дарье, фолликулярный кератоз и другие состояния, сопровождающиеся сухостью кожи или замедленной эпителизацией. Препарат рекомендуется принимать после еды рано утром или поздно вечером. Выпускается во фл. по 10 мл.

Ретасол[®], раствор для наружного применения; Р. № 001836/01/2002. МНН: изотретиноин. Обычные угри, себорея, розацеа, периоральный дерматит. Выпускается во фл. по 50 мл.

Ретиноевая мазь 0,05% и 0,1%, Р. № 000556/01-2001. МНН: изотретиноин. Угри обыкновенные, себорейный дерматит, розацеа, периоральный дерматит. Мазь наносят тонким слоем на кожу 2 раза в день. Продолжительность лечения - 4-12 недель. Выпускается в тубах по 10 г.

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ЭПИДЕРМИСА И ДЕРМЫ

(лекция для врачей-дерматологов)

С.Л.Кузнецов, В.Л.Горячкина, Д.А.Цомартова

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии ММА им. И.М. Сеченова

Кожа представляет собой не просто покров тела, это сложный, метаболически активный орган, тесно связанный с внутренними органами, эндокринной и нервной системами. Площадь кожи составляет 1,8 кв. м, масса – приблизительно 16% от массы тела. Кожный покров состоит из различных структурных элементов, тесно взаимодействующих между собой: эпидермис, дерма, гиподерма, волосы, сальные и потовые железы, ногти.

Функции

Защитная функция. Кожа защищает покрытые ею ткани от механических, химических и других внешних воздействий. Роговой слой эпидермиса препятствует проникновению в кожу микроорганизмов. Важным противомикробным механизмом кожи является так называемая кислотная мантия (на поверхности кожи рН определяется в пределах 5,6 – 4,2). Кислая реакция на поверхности кожи связана с деятельностью сальных желез, в то время как секрет потовых желез щелочной. Помимо этого, кожа активно принимает участие в обеспечении нормального водного баланса, который поддерживается разнонаправленными водными потоками: диффузией воды в дерму сквозь стенку кровеносных сосудов и испарением ее через эпидермис. Как известно, организм человека, состоящий из воды более чем на 80%, теряет через кожу примерно 1% воды. Следует отметить, что именно роговой слой эпидермиса обеспечивает достаточно надежную преграду

испаряющейся жидкости. Роговой слой также предотвращает набухание кожи, когда человек находится в воде.

Защитная функция кожи, обеспечивающая противолучевую резистентность, связана с синтезом пигментными клетками эпидермиса меланина.

Участие в терморегуляции. Участие кожи в процессе терморегуляции определяется наличием терморцепторов, эккриновых потовых желез и густой сети кровеносных сосудов.

Выделительная функция. Вместе с потом через кожу в сутки выделяется около 500 мл воды, различные соли, главным образом, хлориды, а также молочная кислота и продукты азотистого обмена. Подсчитано, что сосуды дермы в случае их расширения могут вместить до 1 л крови.

Участие в обмене. Под действием ультрафиолетовых лучей в кератиноцитах синтезируется витамин Д. Поистине уникально влияние витамина А на кожу: витамин А изменяет экспрессию генов, отвечающих за злокачественное перерождение, и направляет клетки по пути нормального развития; во-вторых, контролирует процесс ороговения; в-третьих, облегчает выведение секрета сальных желез; и, наконец, контролирует количество и функциональную активность лимфоцитов и клеток Лангерганса [8]. Кожа принимает участие в метаболизме многих гормонов, ядов, канцерогенов – она содержит необходимые для этих процессов ферменты.

Участие в иммунных процессах. В коже происходит распознавание антигенов и их элиминация; антигеннезависимая пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов, иммунологический надзор над опухолевыми клетками. Кератиноциты синтезируют ряд цитокинов, которые стимулируют хемотаксис Т-лимфоцитов в эпидермис и их дифференцировку. Эпидермальные клетки синтезируют также ряд неспецифических факторов, участвующих в иммунных и воспалительных процессах: простагландины, лейкотриены и др. [14]. Помимо этого в дерме располагаются особые периваскулярные лимфатические узелки – 2-3 ряда лимфоцитов вокруг посткапиллярных венул и лимфатических капилляров. Эти лимфоидные скопления реагируют на парентеральное введение антигена [21].

Кожа является рецепторным полем, позволяющим ЦНС получать информацию как об изменении в самой коже, так и о характере раздражителя. При этом каждый участок кожи связан с определенным участком мозга, костно-мышечной системы и внутренними органами.

Развитие

Эпителиальная часть кожи – эпидермис развивается из эктодермы, а соединительнотканная часть – дерма и гиподерма из мезенхимы. Первый эпидермис появляется к концу 3-й недели эмбрионального развития. Он представлен одним слоем кубических клеток, связанных между собой плотными контактами. Эти

клетки содержат мало органелл, много гликогена и промежуточных кератиновых филаментов. На апикальной поверхности клеток обнаруживаются микроворсинки, обращенные в амниотическую жидкость. В конце первого месяца в эпидермисе отчетливо выявляются два слоя: перидерма и базальный слой. Базальные клетки имеют кубическую форму и округлые ядра. Клетки перидермы (поверхностные клетки) – плоские с уплощенными ядрами. В цитоплазме обоих типов клеток много гликогена, гликолитических ферментов; выявляются тонофибриллы, связанные с десмосомами. Оба типа клеток митотически активны. На границе с зачатком дермы, представленной преимущественно клетками, выявляется сеть филаментов. К концу 2-го месяца в эпидермисе появляется третий, промежуточный слой. В клетках увеличивается количество тонофибрилл, гликогена. В эпителиальном пласте отмечается увеличение числа десмосом. В этот период в дерме, в презумптивном сосочковом слое, образуется горизонтальное скопление капилляров, а также обнаруживаются безмякотные нервные волокна около сосудов. У трехмесячного эмбриона в эпидермисе увеличивается количество слоев до 4-х, появляется анизоморфия: перидермальные клетки более плоские, с уплощенными ядрами, а базальные – кубической формы с округлыми ядрами. Следует отметить, что все эпидермальные клетки митотически активны. В эпидермисе обнаруживаются меланоциты, содержащие премеланосомы, и внутриэпидермальные макрофаги (клетки Лангерганса). В этот период эмбрионального развития формируется базальная мембрана и полудесмосомы. В дерме обнаруживается большое количество коллагеновых волокон, расширяется капиллярная сеть. Появляются первые волосные фолликулы (сначала на голове); первичные потовые железы (сначала на ладонях). У четырехмесячного эмбриона эпидермис состоит из 4-6 слоев: базальный, промежуточный (2-4 слоя) и перидерма. Необходимо отметить, что клетки перидермы связаны между собой плотными контактами, в то время как в других участках эпидермиса обнаруживаются десмосомы. Наличие плотных контактов в поверхностном слое эпидермиса предотвращает проход амниотической жидкости в организм. Появляются осязательные эпителиоциты (клетки Меркеля). В меланоцитах отмечается синтез меланина. На ладонной поверхности пальцев начинает вырисовываться дерматоглифический рисунок. В дерме устанавливается различие между сосочковым и сетчатым слоем, под которым появляется жировая ткань, т.е. образуется гиподерма. Нервные окончания из дермы проникают в эпидермис. Помимо свободных нервных окончаний в дерме встречаются и инкапсулированные. Заканчивается формирование сальных желез и корня волоса. В течение пятого месяца эмбриогенеза в эпидермисе постепенно исчезает перидерма, а клетки промежуточного слоя формируют шиповатый слой. К концу 5-го месяца над клетками шиповатого слоя появляется зернистый слой, состоящий из клеток, содержащих много гликогена, митохондрий, лизосом, плотно упакованных филаментов и ламеллярных гранул (гранулы Одланда).

В дерме устанавливается кровоснабжение, характерное для взрослого организма. В выводных протоках сальных и потовых желез отмечается кератинизация. В начале 6-го месяца эмбрионального развития появляется первый роговой слой, представленный уплощенными клетками (1-3 слоя), уже имеющими утолщенную клеточную оболочку, т.е. выстланную кератолинином, одним из специфических белков кератинизации. Перидерма к этому времени исчезает полностью. В дерме обнаруживается сеть из эластических волокон, появляются мягкотные нервные волокна. В этот период начинается кератинизация выводных протоков апокриновых желез и дифференцировка клеток эккриновых потовых желез. В начале 7-го месяца эпидермис эмбриона представлен отчетливо выраженными базальным, шиповатым, зернистым и роговым слоями. Толщина эпидермиса у зародышей 8-9 месяцев увеличивается незначительно за счет добавления клеток в роговом слое. В дерме возрастает как количество коллагеновых волокон, так и их диаметр. Эластические волокна образуют сеть, как в сосочковом, так и в сетчатом слое. Региональные различия кожи становятся более выраженными. Наибольшая скорость изменений проявляется на ступнях ног. Во втором триместре беременности более интенсивно развивается эпидермис головы и ног.

Эпидермис

Эпидермис представлен несколькими слоями клеток: базальный, шиповатый, зернистый, блестящий (присутствует только в коже ладоней и ступней) и роговой. Эпидермис – это система постоянно обновляющихся клеток, в которых происходит специфическая дифференцировка (кератинизация). Толщина эпидермиса толстой кожи (кожи ладоней и ступней) примерно 0,4-0,6 мм, в то время как эпидермис волосистой части кожи (тонкой кожи) варьирует в пределах 75-150 мкм. Следует отметить, что понятия «толстая» и «тонкая» связаны с толщиной эпидермиса, в частности, рогового слоя. Одной из особенностей структурной организации эпидермиса толстой кожи является наличие гребешков и бороздок, создающих специфический узор на поверхности кожи. Характер этого узора определяется наследственными факторами. Появление эпидермальных гребешков объясняется тем, что эпидермис повторяет контуры лежащих под ним контуров дермальных гребешков, образованных рыхлой соединительной тканью - сосочковым слоем дермы. Более того, каждый дермальный гребешок расщепляется на два дермальных сосочка участками эпидермиса, получившими название межсосочковые клинья. Межсосочковые клинья являются местом, через которое проходит эпидермальная часть выводных протоков эккриновых (мерокриновых) потовых желез.

В эпидермисе различают несколько типов клеток: кератиноциты, меланоциты, клетки Лангеранса и Грэнштейна, клетки Меркеля, лимфоциты.

Кератиноциты – составляют основную массу эпидермальных клеток (85%). Структурная организация кератиноцитов меняется от базального до рогового слоя.

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

В базальном слое располагаются стволовые клетки, находящиеся в G_0 периоде. При делении часть клеток превращается в переходные клетки, другая часть клеток остается в G_0 периоде. Причем, многие клетки остаются в этом периоде длительное время [57]. Показано, что в эпидермисе и волосяных фолликулах стволовые клетки могут находиться в покое в течение 8-10 недель [53]. Цитоплазма стволовых клеток заполнена свободными рибосомами, митохондриями и меланосомами. Кроме того, в этих клетках мало кератиновых филаментов, а ядерный хроматин распределен диффузно [48]. Однако морфологические признаки не позволяют провести четкую границу между стволовыми и переходными клетками. Поэтому для идентификации стволовых клеток предложены несколько маркеров: кератин 19 [51]; интегрин B1 [46]; внутриклеточный белок p 63 [55]. Предполагаемые стволовые клетки экспрессируют высокий уровень интегрина альфа-6, входящего в комплекс десмосом, и низкий уровень маркера клеточной поверхности (рецептор трансферрина, который распознается моноклональными антителами 10G7). Показано, что клетки с фенотипом альфа-6 10G7 представляют собой эпидермальные стволовые клетки, составляющие 8% базальных кератиноцитов [65]. Однако все известные в настоящее время маркеры не позволяют с полной точностью отличать стволовые клетки от переходных. Переходные

клетки (в них заметно больше тонофибрилл) могут сразу приступить к дифференцировке, а могут проделать 2-4 деления, когда они переходят в супрабазальное положение. В таком случае на препарате обнаруживаются митотические фигуры в самом нижнем участке шиповатого слоя, что происходит довольно редко. Большинство переходных клеток, занимая супрабазальное положение, утрачивает способность к делению и приступает к дифференцировке в шиповатом слое. Выйдя из базального слоя, кератиноциты увеличиваются в размере и приобретают полигональную форму. Между клетками с помощью интердигтаций и десмосом (800 – 2000 в каждой клетке) устанавливаются прочные связи. Необходимо отметить, что межклеточная адгезия обусловлена наличием специфических адгезивных белков, среди них – десмоглеин, прикрепляющийся к плакоглобину, а также десмоколин, прикрепляющийся к десмоплакину. Плакоглобин и десмоплакин – адгезивные подплазмолеммальные белки, к которым прикрепляются тонофибриллы в области десмосом. Помимо указанных выше белков в подплазмолеммальной пластинке десмосом находится еще и десмокальмин, который также принимает участие в прикреплении кератиновых (промежуточных) филаментов к цитоплазматической пластине. Потеря кератиноцитами адгезивных свойств приводит к пузырьчатке, что связано с аутоантителами этих пациентов к десмоглеину и десмоколину [32].

Толщина шиповатого слоя различна: 3 – 4 ряда клеток в тонкой коже (волосистая часть кожи) и до 10 и более в толстой (ладони и подошвы). Ультраструктура шиповатых кератиноцитов сходна с ультраструктурой базальных, но отличается от последней более развитой системой тонофиламентов, которые с одной стороны идут к многочисленным десмосомам, с другой – формируют специфическую сеть в цитоплазме. Одной из особенностей этой сети является своеобразное расположение тонофибрилл вокруг ядра. Подобная ориентация тонофибрилл вокруг ядра, по-видимому, защищает ядро от смещений и сдавливания, а также обеспечивает равномерное распределение механических нагрузок между клетками. В верхних участках шиповатого слоя клетки постепенно уплощаются, их длинная ось располагается параллельно поверхности кожи. В этих кератиноцитах появляются специфические гранулы, имеющие различное название: кератиносомы, ламеллярные тельца, гранулы Одланда. Это плотные гранулы, чаще овальной формы, длина их достигает 300 – 400 нм, диаметр 100 – 150 нм. Кератиносомы окружены элементарной биологической мембраной. При электронномикроскопическом изучении в них выявляются чередующиеся темные и светлые пластинки. Эти ламеллярные тельца содержат церамиды, гликолипиды, фосфолипиды, свободный стерин, а также ряд гидролитических ферментов. Как правило, кератиносомы располагаются по всей цитоплазме более или менее равномерно, но в клетках следующего слоя, называемого зернистым слоем, количество гранул Одланда заметно увеличивается, а также отмечается их подплазмолеммальная локализация.

Зернистый слой представлен 2 – 3 рядами овальных клеток (в толстой коже 5 – 6 рядов). Свое название этот слой получил благодаря наличию кератогиалиновых гранул, которые хорошо видны под световым микроскопом. Эти гранулы содержат богатый гистидином белок (возможно, и другие белки), получивший название филаггрин, способствующий агрегации и стабилизации тонофиламентов (от англ. *Filament* – филамент, *aggregate* – собирать вместе, *in* – от лат. суф. *ina*, указывающего на отношение к чему-либо) [42]. При электронномикроскопическом изучении кератогиалиновые гранулы выглядят как участки тонофиламентов, погруженных в мелкозернистый матрикс, окруженный свободными рибосомами. Помимо синтеза филаггрина зернистые кератиноциты синтезируют еще ряд специфических белков; среди них – кератолинин (от греч. *keratos* и *linios* – выстилать изнутри). Этот белок накапливается под плазмолеммой, утолщая ее до 150 нм. Другой белок, который тоже откладывается под плазмолеммой, был назван инволюкрином (от лат. *Involucrum* – оболочка). В дальнейшем был обнаружен белок, несколько отличающийся по молекулярному весу и аминокислотному составу, который получил название лорикрин. Функционально эти белки идентичны. После формирования утолщенной (выстланной изнутри кератолинином и др. белками) оболочки в зернистых кератиноцитах происходит ряд важных событий, характерных только для процесса кератинизации. В верхних клетках зернистого слоя гранулы Одланда (кератиносомы), располагающиеся под оболочкой, путем экзоцитоза выбрасывают ламеллярные компоненты в межклеточное пространство, тем самым способствуя появлению в межклеточном пространстве липидов. Последние принимают участие в создании водонепроницаемого липидного барьера, в связывании (цементировании) клеток между собой, а также в процессе слущивания [37]. Гидролитические ферменты, выделяемые лизосомами, способствуют разрушению ядер, митохондрий, аппарата Гольджи и других органелл; не разрушаются подплазмолеммальный слой, состоящий из кератолинина и других белков, и тонофиламенты. На электронных микрофотографиях таких клеток можно увидеть кератиновые филаменты, окруженные электронноплотным матриксом, состоящим из филаггрина. Подобные клетки, лишенные ядер и других органелл, и составляют блестящий слой эпидермиса ладоней и подошв. После описанных выше преобразований, кератиноциты еще больше уплотняются и приобретают форму тетрадекаэдра-четырнадцатигранника. Такая форма клеток обеспечивает наиболее компактную укладку их в столбики, не оставляя свободных промежутков, что способствует повышению защитной функции эпидермиса. В этих клетках постепенно происходит ряд биохимических преобразований. Во-первых, изменяется сам кератин. Между отдельными полипептидами и внутри каждого из них образуются дисульфидные связи (обуславливают нерастворимость кератина). Во-вторых, в глубокой зоне рогового слоя начинается разрушение филаггрина (в верхних отделах рогового слоя филаггрин не обнаруживается). Катаболизм филаггрина приводит к образованию гистидина и уриконовой кисло-

ты. Последняя защищает кожу от УФ-лучей, которые она поглощает. Помимо этого в процессе катаболизма филаггрина образуются вещества, обладающие большой гигроскопичностью и обеспечивающие тем самым сохранение воды в верхних слоях эпидермиса даже в условиях повышенной сухости окружающей среды. Заметная перестройка происходит с кератолинином и другими белками. Так, под действием трансглутаминазы кератолинин оказывается сшитым гамма-глутамил-лизиновой связью, поэтому утолщенную оболочку корнеоцитов нередко называют маргинальной полосой или поперечно-сшитой оболочкой, причем треть поперечно-сшитой оболочки представлена лорикрином. В состав этой оболочки входят белок клатин, а также ряд пролинбогатых белков [62]. Таким образом, роговой слой эпидермиса представлен вышеописанными четырнадцатигранниками-корнеоцитами. В толстой коже роговой слой может состоять из 15 – 20 слоев клеток, в тонкой – из 3 – 4-х. Между клетками располагается межклеточный «цемент», состоящий из смеси полярных липидов, то есть липидов, у которых молекула имеет две части – гидрофильную и гидрофобную. В количественном отношении из полярных липидов больше всего церамидов (около 25%), затем следует холестерин (около 19%) и сульфат холестерина (около 2%). Кроме полярных липидов в роговом слое присутствуют свободные жирные кислоты (около 26%) и фосфолипиды (около 7%) [23]. Особенностью полярных липидов является способность их образовывать бислойные пузырьки, напоминающие липосомы. В определенных условиях такие пузырьки превращаются в плоские диски и сливаются друг с другом, образуя мембраноподобные структуры, гидрофильные снаружи и гидрофобные изнутри. В межклеточном пространстве рогового слоя эти мембраны объединяются в многослойные пласты, сшитые друг с другом и с корнеоцитами. Особую роль играет линолевая и линоленовая кислоты, которые входят в состав ацилцерамидов. Длинные полиненасыщенные хвосты линоленовой кислоты встраиваются в соседние пласты и играют роль «заклепок» между липидными пластами. Помимо этого, длинные хвосты этой кислоты обеспечивают прикрепление (сшивку) липидных пластов межклеточного пространства с утолщенной оболочкой корнеоцитов. Таким образом, ацилцерамиды играют роль своеобразных "заклепок" в многослойных липидных пластах межклеточного пространства, а также обеспечивают сцепление корнеоцитов [9]. Поэтому при недостатке ацилцерамидов происходит расслоение мембраноподобных структур. С помощью электронной микроскопии было показано, что при дефиците линолевой и линоленовой кислот в роговом слое встречаются участки, полностью лишенные липидов, в то время как в других участках наблюдается их избыток [23]. Изменяется не только проницаемость рогового слоя, но и нарушается нормальная дифференцировка кератиноцитов. Клинически это проявляется сухостью, шелушением, зудом и покраснением кожи. Как известно, сухость кожи обусловлена повышенным уровнем трансэпидермальной потери влаги (Transepidermal Water Loss -TEWL). В норме постоянно происходит испарение

воды через роговой слой – это базальный уровень TEWL. При нарушении липидного барьера это испарение заметно возрастает. Клиницистами показано, что любое заболевание, сопровождающееся симптомами сухости кожи, приводит к возрастанию TEWL. Так, у пациентов в острой стадии атопического дерматита TEWL заметно повышена по сравнению со здоровыми добровольцами. При пластинчатом ихтиозе показаны изменения не только в структурной организации липидных пластов межклеточного пространства, но и значительное повышение TEWL. При псориазе также отмечается повышение TEWL.

Липидный профиль межклеточного пространства рогового слоя изменяется по направлению к поверхности. На границе зернистого и рогового слоев доминируют полярные липиды (фосфолипиды и глюкозилцерамиды). Жирнокислотные хвосты липидов на этом уровне не очень длинные. В средних и верхних слоях рогового слоя полярные липиды отсутствуют, зато появляются церамиды с насыщенными длинными цепями, которые формируют практически безводные структуры. Изменения строения липидной прослойки происходят благодаря ферментам, выделяемым клетками зернистого слоя в межклеточное пространство. Так фосфолипаза А участвует в деградации фосфолипидов, а бета-глюкозилцере-бромидаса отщепляет сахар от глюкозилцерамида и превращает его в церамид. Это приводит к увеличению трансэпидермальной потери воды [23, 24].

Таким образом, в процессе кератинизации образуется роговой слой, состоящий из безъядерных клеток, заключенных в межклеточное вещество и постоянно слущивающихся. Показано, что с эпидермиса, весомого 100г (у человека), ежедневно удаляется 0,5 – 1 г кератиноцитов. В эпидермисе существует строгое динамическое равновесие между количеством слущивающихся и делящихся базальных кератиноцитов [42]. Экспериментально доказано, что это равновесие зависит от внешних и внутренних факторов [6]. Так, при усилении трения или удаления рогового слоя увеличивается пролиферативная активность базальных клеток. В норме деление базальных кератиноцитов происходит каждые 200-400 часов. Другим ярким подтверждением существования динамического равновесия является увеличение площади базального слоя за счет складчатости внутренней (обращенной к дерме) поверхности эпидермиса (или благодаря дермальным сосочкам) в эпидермисе толстой кожи и слабо выраженная «складчатость» в тонкой коже. Полагают, что процессы десквамации заложены в программе кератинизации, они строго координированы, регулируются и связаны с когезией клеток [15]. Одним из главных событий в процессе десквамации является протеолиз, в котором участвуют ряд протеолитических ферментов (химотрипсин, трипсин и др.), разрушающие десмосомы [36, 56, 70]. Полагают также, что десквамация связана с десульфатированием холестеролсульфата под действием стероидсульфатазы, кислых липаз и церамидаз, выделяемых кератиносомами

зернистого слоя путем экзоцитоза. Это приводит к постепенному разрушению цементирующего межклеточного вещества, что облегчает десквамацию [16, 17].

Помимо этого, десквамация связана с такими факторами, как кислотность среды, окислительное повреждение белков, с ингибиторами протеаз [13], а также с составом межклеточного вещества рогового слоя. Показано, что сульфат холестерина ингибирует протеазы рогового слоя [59].

Продолжительность жизненного цикла кератиноцитов изменяется при заболеваниях кожи, сопровождающихся нарушением кератинизации. Например, при обычном ихтиозе наблюдается сухость кожи, шелушение с наличием светлых, плотно прикрепленных полигональных чешуек, напоминающих рыбью чешую, что морфологически проявляется задержкой процесса отторжения роговых клеток и повышением адгезивности клеток рогового слоя. В основе этих изменений – нарушение активности специфических ферментов кератинизации (протеаз, участвующих в деградации десмосом) [64]. Кожа ладоней и подошв у таких больных из-за усиления папиллярного рисунка и углубления кожных складок выглядит старческой. 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 количества [20].

Функции кератиноцитов. Кератинизация – главная, но не единственная функция кератиноцитов. Как уже было описано выше, в эпидермисе из предшественников под действием ультрафиолетовых лучей образуется витамин Д₃. Однако кожа – это орган, который не только отвечает за синтез витамина Д₃, но и орган - мишень, где происходит активный метаболизм витамина Д₃. Как выяснилось, витамин Д₃ регулирует внутриклеточное содержание Ca⁺⁺, а последний является триггером дифференцировки – вызывает синтез из предшественников кератолина. Более того, показано, что витамин Д₃ модулирует рост эпидермиса, кератинизацию, а также оказывает положительное действие на течение псориаза [69].

Интересно отметить, что под действием УФ лучей кератиноциты освобождают фактор некроза опухолей, который, как известно, вызывает апоптоз [61]. Помимо этого солнечные лучи модулируют синтез кератиноцитами интерлейкина 1, вызывают их пролиферацию и миграцию [33]. Следует также отметить, что синтезируемый кератиноцитами интерлейкин 1 усиливает синтез простагландина (P_g E₂) фибробластами сосочкового слоя, который в свою очередь стимулирует пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов [40].

Кератиноциты активно утилизируют тимидин, необходимый для синтеза ДНК. Причем, кератиноциты утилизируют тимидин как из циркуляции (диффузия из сосочкового слоя), так и при деградации клеток зернистого слоя. Благода-

ря высокой активности тимидинфосфорилазы кератиноциты способны катаболизировать тимидин до тимина [47].

Кератиноциты принимают активное участие в метаболизме стероидных гормонов, которые, в свою очередь, контролируют их пролиферацию и дифференцировку [50]. Кератиноциты синтезируют ряд важных митогенов (фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор, эпидермальный фактор роста, а также эндотелин-1). Причем показано, что фактор роста фибробластов «работает» на ранних этапах репарации, в то время как инсулиноподобный и эпидермальный факторы роста «работают» и на ранних, и на поздних этапах раневого повреждения [29]. Что касается эндотелина-1, то этот митоген вызывает аутокринную пролиферацию кератиноцитов, а также является сильным митогеном для меланоцитов [44]. Помимо этого, эндотелин-1 контролирует миграцию меланоцитов, стимулирует активность тирозиназы и образование отростков, через которые меланосомы «поступают» в кератиноциты. Эндотелин-1 вызывает рост отростков меланоцитов в ответ на УФ облучение [43].

Следует отметить также участие кератиноцитов в синтезе специфического фактора ангиогенеза. Авторы подчеркивают значимость этого фактора, как при физиологической регенерации, так и в патологических условиях [28]. Кератиноциты преимущественно базального и супрабазального слоёв способны при условии предварительной активации выполнять иммунологические функции. Показана фагоцитарная функция кератиноцитов (меланосомы, бледная спирохета и др. микроорганизмы). Очевидно, эта функция сохранилась как реликтовая, присущая покровным тканям примитивных многоклеточных. Кератиноциты, подобно ретикулоэпителиальным клеткам тимуса, синтезируют вещества типа тимозина и тимопэтина [14]. Кератиноциты также синтезируют интерлейкин-1, интерлейкин-7, причем УФ стимулирует синтез ИЛ7, обеспечивая пролиферацию лимфоцитов. Помимо этого они синтезируют гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий, гранулоцитарный колониестимулирующий, моноцитарно-макрофагальный факторы, которые обеспечивают развитие и пролиферацию миелоидных клеток [19]. Наконец, кератиноциты выделяют хемокины, привлекающие в эпидермис клетки Лангерганса и Т-лимфоциты [60].

Покоящиеся кератиноциты формируют механический барьер. Их продукты обеспечивают самоподдержание и дифференцировку клеток эпидермиса. Активированные кератиноциты обладают рядом черт, сближающих их с антигенпрезентирующими клетками. Они экспрессируют на своей поверхности молекулы главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex – МНС) [19]. Это обеспечивает им возможность вовлекать в иммунный ответ Т-хелперы. Таким образом, кератиноциты участвуют в запуске воспалительной реакции на тех участках, где нарушена целостность кожного барьера [27].

Меланоциты (М) составляют 10–25% клеток базального слоя. Эти многоотростчатые клетки (мигранты из нервного гребня) отличаются от кератиноцитов

отсутствием тонофиламентов и десмосом, наличием особых структур – меланосом, которые содержат меланин (от греческого *melanos* – черный), а также микрофиламенты, обладающие сократительной функцией и участвующие в освобождении меланосом из клетки путем экзоцитоза.

Ключевой аминокислотой в синтезе меланина является тирозин. В меланосомах тирозин под действием тирозиназы трансформируется в диоксифенилаланин (ДОФА), а затем окисляется до дофахинона. На уровне дофахинона процесс продолжается по двум направлениям. В первом случае, часть его превращается в бициклические продукты: циклодофа и дофахром, индол-5, 6-хинон. Эти продукты полимеризации образуют эумеланин, придающий коже коричневый или черный цвет. Во втором случае, при присоединении к дофахинону глутатиона или цистеина образуются феомеланины и трихромы, окрашивающие кожу в желтый, красный и насыщенно красный цвета.

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. При электронномикроскопическом изучении в меланосомах выявляются ламеллярные структуры, которые на продольных срезах выглядят в виде тонких параллельных полосок, а на поперечных – в виде спирально закрученных. Меланосомы располагаются в околоядерной зоне. По мере созревания меланинов они перемещаются из центральной части меланоцита в его отростки, затем путем экзоцитоза покидают их. В дальнейшем кератиноциты фагоцитируют меланосомы. Подсчитано, что каждый М функционально связан примерно с 36 кератиноцитами. Эта функциональная группа получила название эпидермальной меланиновой единицы (ЭМЕ). Число активных ЭМЕ на единицу площади варьирует в разных участках тела, но отношение количества меланоцитов к кератиноцитам остается постоянным. В цитоплазме базальных кератиноцитов меланосомы группируются в комплексы, образуя защитный слой. Кератиноциты в процессе дифференцировки поднимаются к поверхности, перенося «захваченный» пигмент до рогового слоя.

На количество и распределение М влияет множество факторов: пол, возраст, область тела и другие. Например, на лице и в области гениталий они обнаруживаются в наибольшем количестве – примерно 1100-1300 клеток на 1 кв.см. Вариации пигментации кожи у людей разных рас зависят от количества, размера и распределения меланосом, а не от количества меланоцитов. Так, М темнокожих людей могут содержать до 400 меланосом, в то время как у светлокожих – их только 100. В белой коже меланосомы располагаются преимущественно в базальном слое. В черной коже меланосомы распределяются по всем слоям эпидермиса с равномерным содержанием меланина внутри каждого кератиноцита. Кроме указанных факторов, влияющих на степень пигментации, существуют и другие, связанные с регулированием синтеза меланина. Среди них можно отме-

тить естественные факторы, стимулирующие эпидермальную пигментацию: меланоцитстимулирующий гормон, МС-либерин, клеточностволовой фактор, фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста, эндотелин, лейкотриены С₄ и В₄, адренокортикотропный гормон, беременность, УФ-лучи [45].

Говоря о защитной функции меланина, следует подчеркнуть, что последний может защищать кожу, тормозя свободнорадикальные реакции. Меланосомы проявляют антиокислительные свойства в отношении темного свободнорадикального переокисления липидов. Интересно отметить, что процесс переокисления липидов связан с интенсивным фагоцитозом и активацией окислительных ферментов, в результате чего повышается концентрация активных свободных радикалов. При контакте пигментных гранул с фагосомами свободнорадикальные продукты инактивируются на меланиновой матрице и не выходят в окружающую среду [31]. Описано также связывание пероксидантных ионов с двухвалентным железом и с меланином в неактивные комплексы. Это обусловлено тем, что меланосомы имеют высокое сродство к ионам многовалентных металлов Fe, Cu, Pb, Ca, Se и образуют с ними комплексы. Эти данные объясняют пигментацию кожи в недоступных свету участках тела, где меланин предотвращает или ослабляет токсическое действие продуктов перекисного окисления [22].

Следует также указать и на экзогенные факторы, стимулирующие меланогенез: рентгеновские лучи, кофеин, витамины В₁ и В₂, А-гиповитаминоз, С-авитаминоз, фолиевая и пантотеновая кислоты. В то же время, лазерное облучение, катехоламины (конкурируя за тирозин с тирозиназами), ацетилхолин, мелатонин, МС-статины тормозят образование меланина.

Под действием ультрафиолетовых лучей происходит усиление пигментации кожи – «загар». Усиление пигментации связано только с увеличением активности функционирующих клеток, в которых под действием УФ-лучей усиливается процесс меланогенеза. Количество М при этом остается неизменным. Наличие меланосом в пигментных клетках и кератиноцитах способствует, с одной стороны, удержанию необходимого количества УФ-лучей для синтеза витамина Д; (под действием УФ-лучей в кератиноцитах образуется «облученный» эргостерон – производное холестерина), который является одной из форм витамина Д, с другой – меланин защищает подлежащие ткани от проникающего действия УФ-лучей.

При патологии меланоцитарной системы изменения могут быть как количественными (уменьшение или увеличение количества М или пигментов), так и качественными (клеточный и структурный атипизм, миграция М в супрабазальные слои эпидермиса и/или в дерму). В первом случае клиническая картина соответствует дисхромии кожи, во втором случае имеют место новообразования кожи.

Клетки Меркеля (КМ) впервые были описаны в 1875 г. в эпидермисе морды крота. В дальнейшем их описали в базальном слое эпидермиса кожи у большинства млекопитающих, а также во внутреннем корневом влагалище волос и

вибрисс. В некоторых участках кожи, отличающихся высокой тактильной чувствительностью (безволосая часть кожи морды крота, свиньи, пальцев енота, ладони и стопы человека), а также в слизистой оболочке рта приматов, обнаруживается значительное количество КМ. Они располагаются поодиночке или группами (до 20 клеток), содержат хорошо развитый комплекс Гольджи, гранулярную цитоплазматическую сеть, многочисленные свободные рибосомы, а также большое количество тонофиламентов, связанных с десмосомами и полудесмосомами. Одной из отличительных особенностей этих клеток является наличие специфических осмиофильных гранул диаметром 60 – 110 нм, которые нередко располагаются в базальной части клетки, где к последней подходит нервное окончание. Эти гранулы содержат нейронспецифическую энолазу, метэнкефалин, бомбезин, вазоактивный интестинальный полипептид [34]. Такое строение КМ свидетельствует о том, что эти клетки, помимо механорецепции (общепринятая точка зрения), принимают участие в паракринном действии на окружающие ткани [66]. Клетки Меркеля принимают участие в регуляции регенерации эпидермиса и нервных волокон, расположенных в сосочковом слое. Паракринное действие КМ проявляется в освобождении гистамина тучными клетками и регуляции тонуса и проницаемости кровеносных капилляров сосочкового слоя [67]. На основании указанных выше особенностей строения и функции КМ рядом авторов было сделано предположение, что эти клетки относятся к APUD – системе.

Клетки Лангерганса (КЛ) (внутриэпидермальные макрофаги) составляют примерно 3% всех клеток эпидермиса. КЛ являются самым распространенным и наиболее изученным типом дендритных антигенпредставляющих клеток. Они осуществляют захват антигенов, их процессинг и презентацию лимфоцитам, инициируя иммунные реакции [63]. Предшественники КЛ, происходящие из стволовой клетки крови, мигрируют в эпидермис, где они, созревая под действием факторов микроокружения (в частности, цитокинов, выделяемых кератиноцитами), приобретают маркеры, свойственные КЛ [19]. В случае отсутствия повреждения кожи и локальных проявлений биологической агрессии, через три недели после миграции клетки – предшественницы в эпидермис, КЛ завершает там свой жизненный путь [27].

Тела КЛ располагаются в базальном и супрабазальном (глубокой части шиповатого слоя) слоях эпидермиса, а их длинные ветвящиеся отростки доходят до зернистого слоя. Электронномикроскопические исследования КЛ показывают, что их тела и отростки располагаются между кератиноцитами, не образуя с последними межклеточных контактов. КЛ 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). Это палочковидные структуры в форме дубинки или теннисной ракетки с поперечной исчерченностью.

КЛ содержат в среднем около 300 гранул Бирбека, причем их количество в базально лежащих клетках значительно ниже, чем в клетках, расположенных супрабазально. Функция гранул не выяснена. Описано увеличение количества этих гранул при ряде патологических процессов – контактной гиперчувствительности, вирусной инфекции, опухолевых заболеваниях [11]. Предполагают, что они участвуют в рецепторно-опосредованном эндоцитозе и антигенпредставляющей функции КЛ [2].

КЛ выполняют ряд важных функций. КЛ являются своеобразным контролером кинетики кератиноцитов благодаря тому, что они не только накапливают кейлоны, адреналин и интерферон (именно эти вещества регулируют деление и миграцию кератиноцитов), но и синтезируют ряд цитокинов, оказывающих регулирующее действие на кератиноциты [54]. Косвенным подтверждением участия КЛ в процессе кератинизации является их обнаружение только в ортокератотических участках эпидермиса, в то время как под очагами паракератоза эти клетки отсутствуют. Помимо этого в онтогенезе появление КЛ (14 неделя эмбрионального развития) почти точно совпадает с образованием зернистого слоя в эпидермисе и началом кератинизации. Наконец, при заболеваниях, связанных с нарушением кератинизации (псориаз, вариабельная эритрокератодермия), количество КЛ снижается, они становятся менее отростчатыми [20].

Одной из функций КЛ является участие в образовании эпидермальных пролиферативных единиц (ЭПЕ) [18]. Одна ЭПЕ представляет собой столбик, состоящий примерно из 10 базальных клеток, 20 шиповатых, 3-4 зернистых, 5-7 роговых клеток. Подсчитано, что у человека в тонкой коже на площади в 1 кв. мм обнаруживается от 200 до 700 КЛ, а в толстой – всего 50-60 клеток. Поэтому в эпидермисе толстой кожи менее выражена столбчатость. При повреждении КЛ столбчатая организация эпидермиса нарушается, что ведет к утолщению пласта. Главными продуктами активированной КЛ являются интерлейкины, фактор некроза опухолей, некоторые факторы роста и другие сигнальные молекулы. Под их влиянием инициируется сосудистая реакция, в результате которой замедляется ток крови в близлежащих сосудах микроциркуляторного русла, повышается проницаемость сосудистой стенки, что создает условия для выхода клеток крови в очаг воспаления [27]. Определяющим функциональным свойством КЛ является их способность активировать иммунные реакции путем стимуляции покоящихся клонов антигенспецифических Т-клеток. По мере созревания КЛ их фагоцитарная способность снижается, а антигенпредставляющая нарастает. Среди мембранных молекул КЛ следует выделить продукты генов главного комплекса гистосовместимости. Первые ответственны за презентацию Т-клеткам пептидных фрагментов антигенов, тогда как молекулы CD1 осуществляют презентацию углеводных и липидных комплексов антигенов. Важнейшее свойство КЛ – выраженная способность к фагоцитозу, благодаря наличию рецепторов к Fc-фрагменту Ig и компонентам комплемента (C₃, C₄). Поглощаемые при этом чуже-

родные белки КЛ способны обрабатывать таким образом, что их молекулы встраиваются в молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса. Образующийся комплекс выносится на поверхность клетки и может быть презентируван Т-хелперу. Однако КЛ 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 КЛ в региональный лимфатический узел. Уже в токе лимфы они меняют свой фенотип, превращаясь в так называемые «вуалевые» клетки. Вместе с морфологией существенно изменяются и свойства клеток. Меняется набор мембранных рецепторов. Ослабевает способность клеток к фагоцитозу и процессингу антигена, и вместе с тем появляются свойства зрелой дендритной клетки – способность презентировать антиген Т-хелперу. После антигенной стимуляции Т-клетки вступают в процесс пролиферации и дифференцировки, образуя активные хелперные CD4 Т-клетки и киллерные CD8–клетки [4]. Зрелые хелперные Т-клетки активируют В-лимфоциты к пролиферации и дифференцировке в антителпродуцирующие клетки - плазмоциты.

Таким образом, антиген, попадающий на/в эпидермис, захватывается КЛ, которые передают информацию об этом антигене Т-лимфоцитам, запуская иммунный ответ. Морфологическим проявлением этого механизма могут служить тесные контакты КЛ с лимфоцитами, наблюдаемые в норме, увеличение количества КЛ и этих взаимодействий при контактной гиперчувствительности, грибковидном микозе, сифилисе и других патологических состояниях [20].

Еще одной важной особенностью КЛ является присутствие антигена Т-6 (дифференцировочного маркера для Т-лимфоцитов). Путем рецепторно-связанного эндоцитоза, этот антиген попадает в клетку и сначала обнаруживается в "окаймленных" пузырьках, а затем в гранулах Бирбека. В связи с этим следует отметить увеличение количества Т-6 положительных КЛ в коже при красном плоском лишае, параспориазе, нейродермите, лимфоматоидном папулезе. При всех этих заболеваниях у больных имеется нарушение Т-клеточного иммунитета, приводящее к развитию гиперчувствительности замедленного типа [20].

КЛ играют немаловажную роль в защите против опухолей кожи. Полагают, что возникновение рака кожи под влиянием ультрафиолетовых (УФ) лучей связано со способностью УФ лучей нарушать экспрессию главного комплекса гистосовместимости (HLA-DR) КЛ. Более того, сильное УФ-облучение вызывает не только угнетение их функциональной активности (КЛ перестают давать хелперный ответ на локально нанесенный на кожу антиген), но и вызывает исчезновение клеток Лангерганса. В таких или подобных ситуациях сохраняются дендритные клетки Грэнштейна (небольшая популяция антигенпредставляющих клеток), непосредственно стимулирующие активность Т-супрессоров. В результате наблюдается подавление или полное отсутствие иммунного ответа [30].

Упомянутые выше клетки, как и КЛ экспрессируют Т6, а также М241 и Т-200 антиген, специфичные для натуральных киллеров. Клетки Грэнштейна имеют костномозговое происхождение, однако поведение их в тканях изучено недостаточно [7].

Представляет интерес информация о связи КЛ с ВИЧ-инфекцией. Показаны тропность вируса к КЛ. Высказывается предположение, что КЛ могут иметь значение в патогенезе этого заболевания. Они являются первичными мишенями и резервуаром накопления ВИЧ и последующего заражения Т-хелперов (с одной КЛ могут одновременно контактировать от 1 до 7 Т-хелперов). Как известно, связь Т-хелперов с КЛ обусловлена наличием на последних CD4-рецепторов [2].

Лимфоциты. Внутриэпидермальные лимфоциты (ЛФ) встречаются в базальном и супрабазальных слоях. Это тимусзависимые ЛФ, подразделяющиеся на Т-хелперы, Т-супрессоры и Т-киллеры. Т-хелперы, в свою очередь, подразделяются на клетки-предшественники Т-хелперов (Тх0), эффекторные ЛФ и ЛФ памяти. Тх0 (экспрессирующие CD4+) под влиянием интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ2 и ИЛ12 дифференцируются в Т-хелперы первого типа, которые не только секретируют ИЛ2, ИЛ3, γ -интерферон, фактор некроза опухолей, а также стимулируют созревание Т-киллеров и продукцию В-лимфоцитами IgM, IgG, IgA. Т-хелперы второго типа индуцируются ИЛ3 – ИЛ6 и стимулируют синтез плазматическими клетками различных иммуноглобулинов. Т-супрессоры, подавляющие иммунный ответ, экспрессируют CD8, CD45РА. Т-киллеры вызывают нарушение проницаемости чужеродных клеток, что ведет их к осмотическому шоку и последующей гибели [7].

Дермо-эпидермальный контакт

На границе между эпидермисом и дермой располагается базальная мембрана толщиной до 150 нм, состоящая из трех слоев: светлая пластинка, темная пластинка, ретикулофиброзная пластинка. Светлая пластинка располагается непосредственно под плазмолеммой базальных кератиноцитов, которые прикрепляются к ней с помощью полудесмосом. Толщина светлой пластинки 30 – 40 нм.

Основными химическими компонентами светлой пластинки являются гликопротеины (ламинин и нидоген) и протеогликаны (гепарансульфат). Ламинин – это крупномолекулярный белок (м.м. 800 – 1000 кД), стабилизирующий структуру базальной мембраны путем формирования мостиков между молекулами коллагена IV типа, фибронектином и гепарансульфатпротеогликаном [49]. В базальных мембранах обнаруживается ламинин-5 (каленин). Он является компонентом “якорных” филаментов дермо-эпидермального соединения, связывающих базальную мембрану и полудесмосомы [38, 58]. В базальных мембранах ламинин-5 увеличивает подвижность клеток, выполняет роль адгезивного субстрата для эпителиальных клеток. Расщепление ламинина-5 металлопротеиназами облегчает миграцию клеток, контактирующих с базальной мембраной [41]. Нидоген является малым гликопротеином, присутствующим в структуре всех базальных мем-

бран. Он формирует с молекулами ламинина плотный нековалентно связанный комплекс и менее прочный – с коллагеном IV типа, создавая сетчатую структуру базальной мембраны [52]. Темная пластинка состоит из аморфного вещества и фибриллярных структур. Имеет толщину 25–60 нм. Основным компонентом аморфного вещества является гепарансульфатпротеогликан – перлекан, который обеспечивает процессы фильтрации и поддерживает механическую целостность базальной мембраны. Основным фибриллярным компонентом является коллаген IV типа. Особенностью данного коллагена является то, что он формирует фибриллярные сети [68]. Коллаген IV типа отличается высокой молекулярной массой (500 – 600 кД). С особенностью молекулярной организации темной пластинки связана полупроницаемость базальной мембраны. Ретикуло-фиброзная пластинка состоит из якорных фибрилл, которые плотно подходят к темной пластинке и прикрепляют базальную мембрану к дерме наподобие якоря. Якорные фибриллы представлены длинноцепочечным коллагеном VII типа. Толщина фибрилл 20–60 нм.

Дермо-эпидермальное соединение обеспечивает механическую поддержку эпидермиса, а также выполняет барьерную функцию, связанную с транспортом веществ и газообменом между эпидермисом и дермой, выполняет морфогенетическую функцию и ограничивает инвазивный рост эпителия. Считается, что отсутствие, уменьшение или повреждение структурных белков в дермо-эпидермальном соединении приводят к ослаблению связей между эпидермисом и дермой. Изменение экспрессии ламинина-5 является причиной пограничного буллезного эпидермолиза, который характеризуется образованием мелких или крупных пузырей в базальном слое эпидермиса. Отсутствие или структурное повреждение коллагена VII типа, который входит в состав «якорных» фибрилл, является причиной дистрофического буллезного эпидермолиза, при котором пузыри локализуются в дерме, а пораженные участки заживают с образованием рубцов.

Дерма

Дерма, расположенная под базальной мембраной эпидермиса, составляет примерно 15-20% от общего веса тела. Дерма представлена двумя слоями: сосочковый слой - это рыхлая волокнистая соединительная ткань, которая впячивается в виде сосочков в эпидермис, причем эпидермис, строго повторяя контуры этих сосочков, образует генетически обусловленные гребешки, видимые на поверхности кожи (особенно на ладони) даже невооруженным глазом; сетчатый слой образован плотной волокнистой неоформленной соединительной тканью, в которой толстые коллагеновые и эластические волокна, переплетаясь, формируют характерную для определенной области тела своеобразную вязь (сеть). Узор их ориентации дает начало отчетливо выраженным линиям Лангера, названных по имени немецкого ученого, описавшего их в 1861 г. Направление этих линий натяжения особенно четко проявляется при удалении круглого кусочка кожи.

Через некоторое время на поверхности кожи обнаруживается эллиптическая «дырка». Раны, нанесенные параллельно линиям Лангера, будут заживать с наименьшим рубцеванием. Толщина дермы примерно 1–2 мм. У мужчин дерма толще, чем у женщин. В некоторых участках тела она может быть меньше 0,5 мм (веки), в коже живота и лба – до 2-х мм, бедра – до 2,5 мм, подошвы и ладони – 3 мм и больше, в коже спины – до 5 мм. В дерме располагаются кровеносные и лимфатические сосуды, нервы, волосяные фолликулы, потовые и сальные железы и гладкие мышечные клетки (мышца, поднимающая волос, а также группы мышечных клеток, не связанных с волосами: мошонка, пенис, большие половые губы, грудной сосок).

Сосочковый слой относительно тонкий. Якорные филаменты (коллаген VII типа) от базальной мембраны направляются к коллагеновым волокнам сосочкового слоя, обеспечивая тем самым прикрепление эпидермиса к дерме. В этом слое встречаются преимущественно ретикулярные волокна, диаметром 30-60 нм, (состоят из коллагена III типа), образующие рыхлую мелкоячеистую сеть. Помимо ретикулярных волокон в дерме располагаются тонкие коллагеновые волокна, состоящие из коллагена VI типа. Их функциональное назначение – заякоривание (фиксация) кровеносных сосудов и нервов. Тонкие эластические волокна, диаметром 10-12 нм, в области сосочков располагаются, как правило, перпендикулярно эпидермису; в то время как на вершине сосочка эластические волокна идут параллельно эпидермису.

В сосочковом слое дермы хорошо развито основное вещество, имеющее большое значение в обеспечении трофики эпидермиса. Характерными для кожи компонентами основного (аморфного) вещества являются следующие гликозаминогликаны (ГАГ): гиалуроновая кислота (70%), хондриотинсульфат, гепарансульфат и дерматансульфат. Благодаря тому, что гликозаминогликаны имеют отрицательный заряд, они «связывают» (удерживают воду), что и обуславливает тургор кожи. Так, одна молекула гиалуроновой кислоты способна связывать до 1000 молекул воды. Кроме того, наличие тканевой жидкости создает оптимальные условия для транспорта питательных веществ и продуктов обмена. Помимо гликозаминогликанов в состав основного вещества входят гликопротеины (адгезивные белки).

Адгезивные гликопротеины – это белки, главным свойством которых является способность связываться, с одной стороны, с компонентами внеклеточного матрикса, а с другой – со специфическими интегральными белками плазмолеммы. Фибронектин – один из ключевых компонентов внеклеточного матрикса. Огромная молекула фибронектина способна одновременно связываться с клеточной поверхностью, с базальной мембраной и коллагеновыми волокнами. Взаимодействуя с компонентами внеклеточного матрикса, фибронектин регулирует форму клеток и организацию цитоскелета. В процессе заживления ран фибронектин облегчает миграцию макрофагов и других иммунокомпетентных клеток в повреж-

денные участки. В заживающих ранах фибробласты и макрофаги экспрессируют фибронектин EDB⁺, который является маркером ангиогенеза, в том числе при развитии опухолевого процесса [10]. В настоящее время во внеклеточном матриксе описаны секретлируемые гликопротеиды (тенасцин, тромбоспондин), обладающие антиадгезивными свойствами, приводящими к округлению клеток и частичному откреплению их от субстрата. Тенасцин противодействует клеточной адгезии фибронектина, способствуя подвижности клеток. Уровень тенасцина увеличивается в коже при воспалении, заживлении ран, гиперпролиферативных заболеваниях и келоидных рубцах, но возвращается к норме при нормальном рубцевании [46]. Тромбоспондин синтезируется фибробластами, эндотелиальными клетками, кератиноцитами и макрофагами. Тромбоспондин связывается с гепарином, коллагеном, фибронектином, фибриногеном. Тромбоспондин на поверхности клеток совместно с мембранными белками регулирует структуру внеклеточного матрикса и клеточный фенотип [10]. Тромбоспондин может играть роль в процессах деградаци и ремоделирования внеклеточного матрикса, сопровождающих пролиферацию и миграцию опухолевых клеток [35].

В сосочковом и сетчатом слоях кожи располагаются фибробласты, макрофаги, тучные клетки, встречаются лейкоциты, плазматические и жировые клетки. Самая высокая концентрация клеток в дерме находится в сосочковом слое вокруг кровеносных сосудов. Они обнаруживаются между пучками коллагеновых и эластических волокон в сетчатом слое.

Фибробласты. Основной тип клеток дермы. Они имеют хорошо развитые органеллы белкового синтеза и компоненты цитоскелета, обеспечивающие формирование отростков и активное передвижение.

Основные функции зрелых фибробластов.

Синтез компонентов межклеточного вещества (протеогликаны, состоящие из гликозаминогликанов (ГАГ) и белков, гиалуроновая кислота, гликопротеины, коллагеновые и эластические волокна). Синтезируемые фибробластами фибронектин, коллаген, гликозаминогликаны являются регуляторами хемотаксиса и пролиферации макрофагов, тучных клеток и лимфоцитов [1].

Регуляторное влияние на функции других клеток путем секреции большого количества медиаторов: факторы регуляции своей популяции (ингибиторы и стимуляторы роста), колониестимулирующий фактор, фактор, индуцирующий дифференцировку моноцитов, фактор угнетения миграции макрофагов, факторы, влияющие на дифференцировку иммунных клеток, факторы, индуцирующие дифференцировку эпителиальных клеток, интерлейкины [25, 26].

Синтез специфических металлопротеиназ (коллагеназа, желатиназа, эластаза и др.) – ферментов, участвующих в ремоделировании внеклеточного матрикса в норме и при патологических процессах [1].

В настоящее время описаны факторы, усиливающие рост и функциональную активность фибробластов (фактор роста эпидермиса EGF; макрофагальный

фактор роста MGF; интерлейкин-1; фактор некроза опухолей; макрофагальный фактор синтеза коллагена; Т-клеточный фактор роста и синтеза коллагена), а также факторы, угнетающие рост и функциональную активность фибробластов: (нейтрофильный ингибитор миграции; простагландин E2; интерферон; В-клеточный ингибитор синтеза коллагена; макрофагальный ингибитор синтеза коллагена) [12].

Функции фибробластов также регулируются гормонами и различными физическими и химическими воздействиями: глюкокортикоиды оказывают ингибирующее действие, напротив, инсулин, эстрогены, витамин С, ультразвук стимулируют синтетическую активность фибробластов [1].

Кроме фибробластов в дерме встречаются миофибробласты и фиброкласты. Миофибробласты, или контрактивные фибробласты, близки по структуре гладкомышечным клеткам. Они обнаружены в грануляционной ткани, в рубцах и др. Миофибробласты имеют сильно развитые сократительные филаменты, поэтому в большом количестве они появляются при регенерации тканей, при этом сокращаются и сближаются края раны. Одновременно эти клетки активно синтезируют компоненты межклеточного вещества. Следовательно, за счет деятельности миофибробластов происходит более быстрое заживление ран.

Фиброкласты относятся к клеткам фибробластического ряда, основной функцией которых является фиброклазия: фагоцитоз и внутриклеточный лизис коллагеновых фибрилл. Они играют важную роль в перестройке соединительной ткани. Цитоплазма клеток содержит большое количество лизосом. Фиброкласты обнаруживаются в грануляционной ткани, в инволюционирующих рубцах кожи при хроническом воспалении и т.д.

Макрофаги (МФ) – вторая по численности популяция клеток дермы, являющаяся производной стволовой клетки крови. Как правило, они располагаются в большом количестве в сосочковом слое и верхнем отделе сетчатого слоя. Гистиоциты являются резидентными МФ, они присутствуют в соединительной ткани дермы в норме, в отсутствие воспаления. Среди них различают свободные, имеющие округлую форму, и фиксированные – звездообразной формы клетки, прикрепляющиеся своими отростками к внеклеточному матриксу или другим клеткам. Основная морфологическая особенность гистиоцитов – это наличие огромного количества лизосом, в которых присутствуют бактерицидные агенты: миелопероксидаза, лизоцим, протеиназы, кислые гидролазы, лактоферрин, супероксиддисмутаза и др. Под плазмолеммой в большом количестве присутствуют актиновые микрофиламенты, микротрубочки и промежуточные филаменты, необходимые для миграции и фагоцитоза. МФ фагоцитируют микроорганизмы, обломки клеток и тканевого матрикса. Активизирующими стимулами для гистиоцитов могут быть бактериальные продукты, компоненты комплемента, многие цитокины, рецепторы к которым присутствуют на плазмолемме МФ.

Активированный гистиоцит выделяет более 60 факторов:

- ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс (эластаза, гиалуронидаза, коллагеназа);
- факторы роста: фибробластов, эндотелия, активации тромбоцитов, пролиферации Т- и В-лимфоцитов;
- антибактериальные факторы: протеиназы, катионные белки, лизоцим и др.
- интерферон, блокирующий репликацию вирусов;
- липидные медиаторы: простагландины и лейкотриены;
- противоопухолевые факторы: аргиназа, цитолитическая протеиназа, фактор некроза опухолей (ФНО);
- интерлейкины и др.

МФ помимо участия в неспецифической защите проявляют себя в качестве антигенпрезентирующих клеток. Клетки, представляющие антиген в иммунной форме на своей клеточной мембране, должны обладать двумя основными свойствами: способностью образовывать комплекс антигенного пептида с молекулами I или II классов главного комплекса гистосовместимости и экспрессировать ко-стимулятор, который обеспечивает прохождение дополнительного сигнала при активации наивных Т-лимфоцитов.

МФ в состоянии покоя обладают очень незначительным количеством молекул главного комплекса и полностью лишены ко-стимулятора на своей поверхности. Их количество на клеточной мембране МФ увеличивается после захвата и внутриклеточного переваривания микроорганизмов [4]. МФ поглощает вторгшийся в организм антиген и подвергает его процессингу – расщеплению на фрагменты. Фрагменты антигена выстраиваются на поверхности клетки вместе с молекулой главного комплекса гистосовместимости (МНС). Комплекс антиген – молекула МНС представляется Т-хелперу. Т-хелпер распознает комплекс на поверхности антигенпредставляющей клетки. Однако для активации Т-хелпера необходим второй сигнал от клеточной поверхности к геному. Ко-стимулятором в данном случае выступает молекула В7, экспрессирующаяся на мембране МФ. В7 относится к суперсемейству иммуноглобулинов. Рецептором для В7 на поверхности Т-хелпера является белок CD28. Взаимодействие CD28: В7 обеспечивает формирование второго сигнала [4]. В результате подобного взаимодействия антигенпредставляющая клетка секретирует интерлейкин-1, стимулирующей в Т-хелпере синтез и секрецию интерлейкина-2. Т-клетки начинают активно пролиферировать и дифференцироваться. Биологический смысл этого процесса состоит в накоплении такого количества Т-хелперов, который обеспечит образование необходимого количества плазматических клеток, способных вырабатывать антитела против данного антигена. Хелперные Т-клетки начинают экспрессировать молекулярные активаторы В-клеток CD40L- лиганд и интерлейкины- 2,4,6, что приводит к пролиферации В-лимфоцитов. Активированный В-лимфоцит дифференцируется в плазматическую клетку, которая синтезирует иммуноглобулины.

Часть зрелых В-лимфоцитов после антигензависимой дифференцировки циркулирует в организме как клетки-памяти. Роль МФ в очаге поражения заключается не только в фагоцитозе микроорганизмов и представлении антигенов, но и в регуляции межклеточных взаимодействий. Макрофаги регулируют процессы регенерации соединительной ткани, отграничивая патологический очаг от неповрежденных участков дермы.

Тучные клетки (ТК), или тканевые базофилы – третья по численности популяция клеток дермы. ТК имеют костномозговое происхождение. Они локализуются преимущественно в сосочковом слое дермы, вокруг сосудов, нервных волокон и придатков кожи. Особенностью этих клеток является наличие большого количества специфических гранул, в которых накапливаются и содержатся различные биологически активные вещества – медиаторы. Среди них: гистамин, гепарин, медленный фактор анафилаксии, ферменты: триптаза, химаза, хемотаксические факторы для лейкоцитов и др. Гистамин – единственный представитель биогенных аминов в гранулах ТК человека. Высвобождение гистамина происходит в нормальных условиях, когда он выполняет функцию тканевого гормона, регулирующего микроциркуляцию. Гепарин помимо известного антикоагулянтного эффекта обладает иммуномодулирующим и антиаллергическим свойствами. Он угнетает выработку фактора некроза опухолей и интерлейкина-4, нарушает бластогенез лимфоцитов и тормозит миграцию эффекторных Т-лимфоцитов к участкам воздействия антигенов [2]. Нейтральные протеазы присутствуют во всех ТК человека. К ним относятся триптаза, химаза и катепсин. Триптаза увеличивает проницаемость стенки сосудов микроциркуляторного русла, являясь в этом отношении синергистом гистамина. Она расщепляет фибриноген, активирует коллагеназу, гидролизует нейропептиды. Выделяясь при дегрануляции одних ТК, она вызывает активацию других, усиливая выраженность аллергических реакций. Блокирование триптазы может служить новым направлением в лечении заболеваний, связанных с патологической дегрануляцией ТК [2]. Химаза у человека содержится в 85% ТК кожи. Она разрушает базальную мембрану, расщепляет нейропептиды, избирательно активирует металлопротеиназы, оказывая тем самым действие на межклеточное вещество дермы [2]. Полагают, что ТК продуцируют ряд цитокинов, включая фактор некроза опухолей, интерлейкины и гранулоцитарно–макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). В экспериментальных моделях показано, что ФНО является важным медиатором IgE-зависимых кожных реакций [13], который может привлекать гранулоциты, способствуя их проникновению через стенки сосудов и активируя их в тканях.

Структурная организация сетчатого слоя

В сетчатом слое кожи выделяют три основных типа вязи (переплетения) коллагеновых волокон: пластообразный, ромбовидный и сложнопетлистый, а также ряд смешанных. Так, в коже верхних и нижних конечностей волокна рас-

полагаются пластами параллельно друг другу и поверхности кожи. Соседние пласты связаны между собой вертикально или тангенциально расположенными коллагеновыми волокнами. В сетчатом слое кожи груди, колена и подошвы обнаруживается ромбовидная сеть, где каждая пара коллагеновых пучков, пересекаясь под разными углами, образует "ромбы", "квадраты", "треугольники". В коже надплечья и спины встречается сложнопетлистый тип вязи, при котором образуются крупные и мелкие замкнутые петли, обращенные к поверхности кожи. Внутри каждой петли можно встретить еще один или два коллагеновых пучка, анастомозирующих между собой. Такая структурная организация обеспечивает с одной стороны значительное растяжение, а с другой – противодействие сжатию. Эластические волокна сетчатого слоя кожи имеют такую же ориентацию, как и коллагеновые. Пучки эластических волокон, структурно связанные с коллагеновыми волокнами, принимают активное участие в обеспечении механической прочности кожи и ее подвижности [3]. В некоторых областях тела в сетчатом слое дермы наблюдается несколько типов сетей. Например, в коже ладоней, испытывающей разнообразные давления, трения и травмы, пластообразный тип вязи на границе с сосочковым слоем сменяется сложнопетлистым типом в более глубоких слоях дермы. В коже передней поверхности шеи, ладони, тыльной поверхности кистей и стоп, подколенной ямки, живота обнаруживается смешанный тип вязи. Для этих областей характерно образование обширных или небольших скоплений пучков, имеющих одинаковое направление, не формирующих пластов и ориентированных в разных направлениях относительно друг друга. В коже живота переплетения также имеют ромбовидную форму, но не замкнуты, а заполняющие их пучки рыхлы [3]. Так, пластообразный тип вязи кожи задней поверхности верхних конечностей усложнен по сравнению с кожей передней поверхности верхних конечностей и внутренней поверхности голени за счет укрупнения размеров пластов и появления многочисленных тангенциально расположенных волокон. Такое усложнение усиливает прочность дермы этой области кожи и ее связь с эпидермисом. Подобное усложнение вязи наблюдается и в коже внутренней поверхности бедра по сравнению с наружной. Ромбовидный тип вязи также имеет заметные топографические различия. Например, в коже груди ромбовидные фигуры располагаются цепочкой в несколько рядов. Причем, в местах пересечения разнонаправленных пучков образуются петли второго порядка. В коже передней поверхности коленного сустава пучки формируют или квадраты, один из углов которых направлен к поверхности, а противоположный загнут под прямым углом, или незамкнутые треугольники. Некоторые топографические особенности имеет и сложно-петлистый тип вязи. Если в коже надключичной области петли расположены рыхло, заполняющие их пучки не очень велики, то для кожи надлопаточной области характерны мелкие ромбовидные структуры. В коже лопаточной области мелкие петли лежат рядами друг под другом и заполнены одним-двумя пучками. В местах контакта пучков образуются вторичные неболь-

шие петли. В поясничной области имеется более простой тип сложно-петлистой вязи, с крупными, рыхло расположенными петлями. Таким образом, тип коллагеновой вязи обусловлен функциональной нагрузкой, степенью подвижности и сложностью движений той или иной области тела [3]. В тех участках кожи, которые подвергаются сильным механическим воздействиям (ступни, ладони), хорошо развита подкожная жировая клетчатка.

Кровоснабжение

Васкуляризация кожи обеспечивается тремя группами питающих артерий: кожные ветви артерий, идущих в межмышечных фасциальных перегородках; мышечно-кожные артерии; надкостнично-кожные артерии. Число и размер артерий зависит от региональных особенностей.

Артерии, питающие кожу, образуют сеть под гиподермой. Отсюда в дерму идут более мелкие артерии, которые на границе дермы и гиподермы образуют вторую артериальную сеть, параллельную первой. От этой сети отходят артерии, питающие волосяные фолликулы, концевые отделы потовых желез, а также мелкие артерии диаметром 100 мкм, которые, пронизывая дерму, постепенно переходят в анастомозирующие друг с другом артериолы диаметром 50 мкм. На границе с сосочковым слоем располагается поверхностная артериолярная сеть, от которой отходят терминальные артериолы. Каждая такая артериола питает определенную группу сосочков, распадаясь на сосочковые капилляры. Причем между этими терминальными артериолами нет анастомозов. Именно с отсутствием анастомозов связана неравнозначная реакция кожи при стрессе (на коже лица, шеи и др. участках появляются красные пятна).

Капилляры сосочкового слоя имеют вид петли, в которой различают артериальный и венозный отделы. Плотность капилляров в сосочках в разных областях тела различна (16-65 капилляров на 1 мм² кожи). Посткапиллярные вены образуют мелкопетлистую поверхностную веноулярную сеть сразу же под сосочками, а затем под артериальной сетью располагается вторая веноулярная сеть.

В сетчатом слое кожи располагается третья сеть, собирающая венозную кровь от сальных желез и волос. В гиподерме лежит глубокая венозная сеть, в которой осуществляется теплообмен. Эта сеть собирает венозную кровь также и от потовых желез и жировых долек. Следует отметить, что сосуды микроциркуляторного русла, расположенные в сосочковом слое и на границе с сетчатым слоем, принимают участие в терморегуляции. Например, при повышении температуры воздуха усиливается потоотделение, и на поверхности кожи появляется пот. Испарение пота с поверхности кожи способствует охлаждению не только кожи, но и крови, протекающей в поверхностных капиллярах и венах. Сосуды кожи при этом расширяются, что усиливает кровоток и теплоотдачу. При понижении температуры воздуха снижение теплоотдачи обеспечивается сужением просвета артериол и раскрытием артериоловеноулярных анастомозов, по которым артериаль-

ная кровь сбрасывается в венулы, минуя капиллярное русло. Именно поэтому при понижении температуры воздуха наблюдается снижение кровенаполнения капилляров.

С кровеносной системой тесно связана и лимфатическая система. В сосочковом слое кожи, рядом с венозными отделами капилляров и посткапиллярными венулами слепо начинаются лимфатические капилляры, которые формируют поверхностное лимфатическое сплетение, расположенное между артериальной и венозной поверхностными сетями. Второе сплетение располагается на границе дермы и гиподермы. Третье сплетение залегает в подкожной жировой клетчатке. От этого сплетения начинаются магистральные лимфатические сосуды.

Иннервация

Кожа представляет собой огромное рецепторное поле. Рецепторы находятся как в эпидермисе, так и в дерме. Рецепторы кожи подразделяются на три типа: 1) механорецепторы, 2) терморецепторы, 3) ноцицепторы, отвечающие за ощущение боли при повреждении (от лат. *posere* – ранить). Механорецепторы могут быть свободными и инкапсулированными. Свободные нервные окончания могут быть простыми (неразветвленными) и разветвленными. Многочисленные нервные окончания располагаются в волосистой части кожи (в эпидермисе и дерме). В эпидермисе это, как правило, терморецепторы. У человека около миллиона различных рецепторов, из них примерно третью часть составляют терморецепторы. Терморецепторы подразделяются на рецепторы холодовой (25 – 30 °С) и тепловой (40 – 42 °С) чувствительности. Их разветвленные терминалы доходят до наружных участков зернистого слоя эпидермиса.

Дермальные свободные нервные окончания образуют кольцевидный комплекс, состоящий из 60 нервных окончаний, вокруг волосяного фолликула. Аfferентные аксоны, отходящие от этих колец, проникают в наружное корневое влагалище волоса. С этим комплексом связана тактильная чувствительность. Свободные нервные окончания подходят к осязательным эпителиоцитам (клеткам Меркеля). Несколько клеток Меркеля, "объединенных" одним терминальным аксоном, получили название диск Меркеля. Полагают, что диск Меркеля обеспечивает тактильную чувствительность. Этот тип рецепторов чаще встречается в коже ладоней и подошв.

Инкапсулированные нервные окончания располагаются только в дерме. Тельца Руффини располагаются в глубоких слоях дермы. Они особенно многочисленны в коже подошвы. Эти рецепторы отвечают за растяжение и натяжение кожи. Смещение коллагеновых волокон приводит к возбуждению нервных окончаний. Пластинчатые нервные окончания (тельца Фатера-Пачини) располагаются по всей дерме. Тельца Фатера-Пачини – это барорецепторы, так как они реагируют на смещение кожи, вызванное давлением. Эти тельца воспринимают и вибрацию. Осязательные тельца, тельца Мейснера, располагаются только в сосочко-

вом слое кожи, сразу же под эпидермисом. Эти тельца особенно многочисленны в коже пальцев рук и ног (на ладони и подошве), в коже век, губ, сосках молочных желез и в коже наружных половых органов. С этими тельцами связана тактильная чувствительность.

Колбы Краузе – это механорецепторы, которые располагаются в основном в коже наружных половых органов. Особо следует отметить чувствительный аппарат волоса, который состоит из: 1) дисков Меркеля, 2) ланцетовидного окончания, 3) маленьких телец Фатера-Пачини в соединительнотканной оболочке волоса, 4) телец Руффини около наружного корневого влагалища. Моторная иннервация обеспечивает работу потовых желез, сосудов и мышцы, поднимающей волос. Моторные нервные волокна – это постганглионарные волокна симпатической нервной системы. Различают три группы волокон, выполняющих моторную функцию: холинергические, адренергические и пуринергические.

Литература

1. *Андреев С.М.* Коллаген: структура и функции. Практическая дерматокосметология // Косметическая медицина – 2001. – Т.4, №23. – С.14 - 23.
2. *Быков В.Л.* Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток // Морфология. – 1997. – Т.5, №2. – С. 71 – 75.
3. *Виноградова Е.В.* Архитектоника волокнистого каркаса дермы кожи человека: Автореф. дисс. – М.: МГУ, 1976. – 110 с.
4. *Галактионов В.Г.* Иммунология. – М.: Медицина, 2000. – 488 с.
5. *Гетлинг З.М.* Ультраструктура эпидермиса и его барьерная функция // Эстетическая медицина. – 2002. – Т.1, №3. – С. 208–214.
6. *Жуандо М., Моро Л., Шопрад К.* Рамногалактуронаты – новая терапевтическая стратегия для восстановления барьерной функции сухой кожи // Косметика и медицина. – 2004. – №4. – С. 30–36.
7. *Ноздрин В.И., Барашкова С.А., Семченко В.В.* Кожа и её производные. – Омск – Орёл: Изд. Омская госуниверсит. мед. акад., ФНПП «Ретиноиды», 2005. – 190 с.
8. *Ноздрин В.И., Волков Ю.Т.* Фармакологические свойства биологических активных форм витамина А // В сб. Ретиноиды. М.: Изд. ЗАО ФНПП «Ретиноиды», 1995. – № 2. – С.12-28.
9. *Норлен Л.* Новые взгляды на формирование кожного барьера и их практическая ценность // Косметика и медицина. – 2002. – № 5. – С.8 – 17.
10. *Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е.* Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 2003. – 288 с.
11. *Персина И.С.* Клетки Лангерганса: структура, функция, роль в патологии // Архив патологии. – 1985. – Т.47. – С. 86 – 93.
12. *Серов В.В., Пауков В.С.* Воспаление. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1995 – 640 с.
13. *Серов В.В., Пальцев М.А.* Патологическая анатомия. Курс лекций. – М.: Медицина, 1998. – С. 184 – 210.
14. *Скрипкин Ю.К., Лезвинская Е.М.* Кожа – орган иммунной системы // Вестник дерматологии. – 1989. – №10. – С. 14 – 18.

15. Соколов В.Е., Степанова Л.В. Структура и химическая организация рогового слоя эпидермиса млекопитающих // Успехи совр. биол. – 1985. – Т.100, №1. – С. 113 – 127.
16. Соколов В.Е., Степанова Л.В. Внеклеточный компартмент эпидермиса млекопитающих // Известия АН СССР. Серия биол. – 1990. – №4. – С. 542 – 555.
17. Степанова Л.В. Новое в исследовании кожи млекопитающих (кератин, водный барьер, десквамация) // В сб. Акт. пробл. морф. и экологии высших позвоночных. М.: Изд. НИИ эволюц. морф. и экологии животных. – 1988. – ч.1. – С. 5 – 74.
18. Суханов А.Ф., Мяделец О.Д. Роль внутриэпидермальных макрофагов (клеток Лангерганса) в структурно-функциональной организации эпидермиса // Архив анат. – 1988. – №4. – С. 81 – 86.
19. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. – М.: Изд. ВИНТИ РАН. – 2001. – 224 с.
20. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., и др. Патоморфология болезней кожи. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2003. – 496 с.
21. Чернышенко Л.В., Семенов Т.В., Сырцов В.К. Неизвестные ранее иммунные органы путей микроциркуляции. – Донецк, Киев: Изд. Наукова думка. – 1994. – 140с.
22. Шубникова Е.А. Эпителиальные ткани. "Руководство по гистологии." – СПб: Изд. Спец. Лит., 2001. – Т.1. – С. 106 – 161.
23. Эрнандес Е.И., Марголина А.А., Петрухина А.О. "Липидный барьер кожи и косметические средства". – М.: Изд. ООО «Фирма Клавель», 2003. – 340 с.
24. Эрнандес Е.И. Отбеливание кожи: возможности современной косметологии". – М.: Изд. ООО «Фирма Клавель», 2003. – 198с.
25. Юрина Н.А., Радостина А.И. Кожа и её производные. Развитие, строение, функции. – М.: Изд. РУДН, 1996. – 57 с.
26. Юрина Н.А., Радостина А.И. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани. – М.: Изд. РУДН. – 1990. – 323с.
27. Ярилин А. Иммунологические свойства кожи // Эстетическая медицина. – 2003. – Т.2, № 1. – С. 110 – 121.
28. Ballaum C., Weninger W., Uthman A. et al. Human Keratinocytes express the three major splice forms of vascular endothelial growth factor // J. Invest. Dermatol. – 1995. – Vol. 104, №1. – P. 7 – 10.
29. Bhora F.Y., Dunkin B.J., Batzri et al. Effect of growth factors on cell proliferation and epithelialisation in human skin // J. Surgical Research. – 1995. – Vol. 59, № 2. – P. 236–244.
30. Bosset F., Soler P., Hance A.J. The Langerhans cells in human pathology // Ann N.Y. Acad. Sci. – 1986. – Vol. 465. – P. 324–339.
31. Bowen A.R., Hanks A.N., Allen S.M., et al. Apoptosis regulators and responses in human melanocytic and keratinocytic cells // Invest Dermatol. – 2003. – Vol. 120, №1. – P. 48–55.
32. Burge S. Cohesion of the epidermis // Br. J. Dermatol. – 1994. – Vol. 131. – P.153–159.
33. 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 // Invest. Dermatol. – 1995. – Vol. 104, № 5. – P.729-733.
34. Chew S.B.C., Zeung P.Y. Ultrastructural study of the Merkel cell and its expression of metenkephalin immunoreactivity during fetal and postnatal development in mice // J.Anatomy. – 1999. – 185. – P. 511–520.
35. Dixit V. Thrombospondin and tumor necrosis factor // Kidney Intern. – 1992. – P. 679–682.

36. *Egelrud T.* Desquamation in the Stratum corneum // *Act. Dermacol. Venerol.* – 2000. – Vol. 208. – P. 44–45.
37. *Fartasch M, Bassukas I.D., Diepgen T.L.* Structural relationship between epidermal lipids lamellae, lamellar bodies and desmosomes in human epidermis: an ultrastructure study // *Brit. J. Dermatol.* – 1993. – Vol. 128. – P. 1-9.
38. *Fleischmajer R., MacDonald E.* Initiation of skin basement membrane formation at the epidermo-dermal interfase involves assembly of laminins through binding to cell membrane receptors // *J. Cell. Sci.* – 1998. – Vol.111. – P. 1929–1940.
39. *Franzke C.W., Wiedow O., Christophers E.* Regulatory functions of anti lenkoprotease in the process of desquamation of human skin // *J. Invest. Dermatol.* – 1998. – Vol. 110. – P. 547–552.
40. *Goldine M.E.* Human fibroblast and Keratinocyte synthesis of Eicosanopids in respons to Interleikin I. Evidence for fibroblast heterogenety. In "Endocrine, metabolic and immunological functions of Keratinocytes" // *Annals Acad. Sci.* – 1988. – Vol. 548. – P. 108–114.
41. *Gullberg D., Tiger C.F., Velling T.* Laminins during muscle development and muscular dystrophies // *Cell Mol. Life Sci.* – 1999. – Vol. 56. – P. 442–460.
42. *Hafttek M.* Stratum corneum // *Ann. Dermatol. Venerol.* – 2002. – Vol. 129. – P. 117–122.
43. *Hara M., Yaar M., B.A. Gilchrest.* Endothelin-1 of keratinocyte origin is a mediator of melanocyte dendricity / *J. Invest. Dermatol.* – 1995. – Vol. 105, №6. – P. 744–748.
44. *Imokawa G., Miyagishi, Yada V.* Endothelin-1 as a new melanogen: coordinated expression of its gene and the tyrosinase gene in UVB-exposed human epidermis // *J. Invest. Dermatol.* – 1995. – Vol. 105, №1. – P. 32–37.
45. *Jyengar B.* The role of melanocytes in the repair of UV related DNA damage in keratinocytes // *Pigment Cell Res.* – 1998. – Vol. 11, №2. – 110–113.
46. *Jones P.L., Jones F.S.* Tenascin-C in development and disease: gene regulation and cell function. // *Matrix Biol.* – 2000. – Vol. 19, №7. – P. 581-596.
47. *Kugelman L.C., Coifman L.M.* Hough and L.M.Milstone; Human keratynocytes catabolise thymidin // *J. Invest. Dermatol.* – 1988. – Vol. 137. – P. 353-355.
48. *Lavker R.M., Sun T.T.* Heterogeneity in epidermal basal keratinocytes: morfological and funclional correlations // *Science.* – 1982. – Vol. 215. – P. 1239–1241.
49. *Martin C.R.* Laminin and other basement membrane components // *Ann. Rev. Cell Biol.* – 1987, – №5. – P. 231–240.
50. *Milewich Z., Shaw C.B., Sontheimer R.D.* In Endocrin, metabolic and immunological functions of keratinocytes // *Annals N. Y. Academ. of Sci.* – 1998. – Vol. 548. – P. 66–89.
51. *Michel M., 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. – Vol. 109. – P. 1017–1028.
52. *Miosge N., Kother F., Hunemann S. et al.* Ultrastructural colocalization of nidogen-1 and nidogen-2 with Laminin in murine kidney basement membranes // *Hystochem. Cell Biol.* – 2000. – Vol. 113. – P. 115–124.
53. *Morris R.J., Poffen C.S.* Slowly cycling (label-retaining) epidermal cells behave like clonogenic stem cells in vivo // *Cell Proliferation.* – 1994. – Vol. 27. – P. 279–289.
54. *Parkinson E.K., Graham G.J., Danbersis P. et al.* Hemopoetic Stem cell inhibitor (SCI/MIP-1-alpha) also inhibits clonogenic epidermal keratinocyte proliferation // *J. Invest. Dermatol.* – 1993. – Vol. 101, №2. – P. 113–117.
55. *Pellegrini C., Dellambra E.* P63 identifies keratinocyte stem cells // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA,* 2001. – Vol 98. – P. 3156–3161.

56. *Rawlings A., Harding C., Watkinson A. et al.* The effect of glycerol and humidity on desmosomes degradation in stratum corneum // *Arch. Dermatol. Res.* – 1995. – Vol. 287. – P. 457–464.
57. *Reynolds A.J., Jahoda C.A.B.* Hair follicle stem cells. A distinct germinative epidermal cell population is activated in vitro by the presence of hair dermal papilla cells // *J. Cell Sci.* – 1991. – Vol. 99. – P. 373–385.
58. *Rouselle P, Aumailley M.* Kalinin is more efficient than laminin in promoting adhesion of primary keratinocytes and some other epithelial cells and has a different requirement for integrin receptors // *J. Cell Biol.* – 1994. – Vol. 125, №1. – P. 205-214.
59. *Sato J., Denda M., Nakanishi J. et al.* Cholesterol sulfate inhibits proteases that are involved in desquamation of stratum corneum // *J. Invest. Dermatol.* – 1998. – Vol. 111, №2. – P.189–193.
60. *Sebastiani S., Albanesi C. et al.* The role of chemokines in allergic contact dermatitis // *Arch. Dermatol.* – 2002. – Vol. 293. – P. 552–559.
61. *Schwarz A., Bhardwaj K., Aragane Y. et al.* Ultraviolet-B induced apoptosis of keratinocytes: evidence for partial involvement of tumor necrosis factor-alpha in the formation of sunburn cells // *J. Invest. Dermatol.* – 1995. – Vol. 104, №6. – P. 922–927.
62. *Steinert P.M., Marekov L.N.* The proteins clatin, filaggrin, keratin intermediate filaments, loricrin, and small proline-rich proteins 1 and 2 are isodepeptid cross-linked components of the human epidermal cornified cell envelope // *Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 370, №30. – P. 17702-17711.
63. *Streilein J.W., Bergstresser P.R.* Langerhans cells: antigen presenting cells of the epidermis // *Immunobiology.* – 1984. – Vol. 168, № 3-5. – P. 285–300.
64. *Suzuki J., Nomure J., Koyama J. et al.* The role of proteases in Stratum corneum involvement in stratum corneum desquamation // *Arch. Dermatol. Res.* – 1994. – Vol. 286. – P. 249–253.
65. *Tani H., Morris R.J., Kaur P.* Enrichment for murine keratinocytes stem cells based on cell surface phenotype // *Proc. Nat. Acad. Sci. -USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 10960–10965.
66. *Tachibana T.* The Merkel cell: recent findings and unresolved problems // *Arch. Histol. Cytol.* – 1995. – Vol. 58, № 4. – P. 379–396.
67. *Tachibana T., Nava T.* Recent progress in studies on Merkel cell biology // *Anat. Sci. Int.* – 2002. – Vol. 77, №1. – P. 26–33.
68. *Timple R.* Macromolecular organization of basement membrane // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 1996. – Vol. 8. – P. 618–624.
69. *Vandekerkhof P.C.M.* Biological activity of vitamin D analogues in the skin, with special reference to antipsoriatic mechanisms // *Brit. J. Dermatol.* – 1995. – Vol. 132, №5. – P. 675–682.
70. *Watkinson A., Smith C., Coan P. et al.* The roll of pro-SCCE in desquamation. In: *Cosmetic Science for the New Centruy* // *Proceedingy of the 21 st IFSCC Congress. Berlin.* – 2000. – Vol. 11–14. – P. 16–25.

ПРИМЕНЕНИЕ ЧИСТОГО ДЕГТЯ В ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.И.Альбанова

Научный дерматологический центр «Ретиноиды», Москва

Дегти из растительного сырья широко применялись в дерматологии до введения в медицинскую практику кортикостероидных мазей. Дерматологи начала века хорошо знали преимущества и недостатки дегтярных препаратов, умело использовали деготь для лечения, добиваясь прекрасных результатов. Публикации, где подробно излагалось лечение дегтем, преимущественно относятся к началу и середине XX века. Затем интерес к дегтярным препаратам угас, и за последние 50 лет в отечественных дерматологических журналах о дегтях растительного происхождения упоминается лишь вскользь. В наше время наличие побочных эффектов глюкокортикостероидных и некоторых других препаратов для местного применения становится совершенно очевидным по мере внедрения в практику все более сильных композиций, и старые, проверенные временем средства вновь стали привлекать внимание врачей и больных.

Дегти растительного происхождения получают из сосны (*Fix liquida*), бука (*Oleum Fagi*), березы (*Oleum Rusci*, *Oleum Betulae*) и можжевельника (*Oleum Cadinii*, *Oleum Juniperi*). Все они близки по своим фармакологическим и иным свойствам. Чаще других в медицине употребляют березовый деготь, изготавливаемый, как правило, из бересты – наружной части березовой коры, состоящей из легко отделяемых друг от друга тонких, полупрозрачных, гладких белых, желтоватых или красноватых слоев. Лучшую бересту получают со стволов березы диаметром не менее 20 см. Берестовый деготь считается чистым дегтем [21]. В состав березового дегтя входят бетулин, фенолы, тербен, гваякол, крезол, крезол и ксиленол. Бетулин составляет 10-40% березовой коры в зависимости от вида, возраста, места и условий произрастания березы. Он обладает гепатопротекторным действием, противовоспалительным, антисептическим, антиоксидантным и др. [20].

Лекарственные формы. В дерматологии деготь применяется в составе мазей, паст, болтушек, в спиртовых растворах и в чистом виде. Чаще эти лекарственные формы изготавливаются по рецепту. В композициях дополнительно используются нафталанская нефть, салициловая и борная кислоты, сера. Наиболее известные из прописей - мазь Вилькинсона, борно-дегтярная мазь Мещерского, мазь Ям, мазь Вишневского. Из готовых лекарственных средств в аптеках имеется только линимент бальзамический по А.В.Вишневскому (мазь Вишневского), содержащий дегтя 3%, ксероформа 3% и масла касторового 94%.

Фармакологические свойства. Деготь обладает сильным кератопластическим (редуцирующим или восстанавливающим), антисептическим, противопаразитарным, подсушивающим, противовоспалительным, анестезирующим действием; уменьшает эритему, успокаивает зуд. При хронических аллергодерматозах,

псориазе и некоторых других инфильтративных процессах в коже деготь оказывает рассасывающее действие.

По асептическому и противозудному действию деготь аналогичен фенолу.

Деготь оказывает действие и на весь организм: улучшается сон, уменьшаются зуд, раздражительность [21], гепатопротекторное действие связывают с присутствием в его составе бетулина [20]. Улучшение отмечается не только в месте аппликации, но и в отдаленных от него участках кожи.

Деготь повышает чувствительность кожи к солнечным лучам.

Показания к применению. Березовый деготь применяется при многих острых и хронических дерматозах – псориазе (в том числе волосистой части головы), подострой и хронической экземе, микробной экземе, нейродермите, почесухе, atopическом дерматите, ихтиозе, чесотке, себорее и себорейной экземе, герпетиформном дерматите Дюринга [7], грибковых заболеваниях кожи, пиодермиях, алопециях, кожном зуде.

Во время войны широко применялись для лечения чесотки «простые, народные общедоступные средства, имеющиеся в повседневном обиходе», среди них чистый деготь [10].

Способ применения. Чистый деготь обычно наносят жесткой кисточкой, втирают в кожу рукой или с помощью так называемого «мазевоего гриба» – мешочка, обтянутого тонким полотном (батистом), туго набитого марлей, с широкой шляпкой и суженной ручкой [7]. В плотные гиперкератотические бляшки деготь втирают жесткой щеткой.

При псориазе в стационарной стадии, нейродермите, экземе применяется втирание чистого дегтя в очаги поражения [9, 15]. «Приходится иногда удивляться тому, как хорошо переносят больные экземой смазывания чистым дегтем, в то время как до этого они плохо переносили ряд мазей, в том числе, возможно, и дегтярные. Причиной в большинстве случаев является то, что эти больные плохо переносят обычные основы для мазей, чистый же деготь они переносят прекрасно. Он не вызывает у них никаких явлений раздражения кожи, а напротив, ведет к улучшению процесса на коже» [15]. Иногда лечение экземы начинают со смазывания спиртовыми растворами дегтя низкой концентрации, постепенно (1 раз в 2-3 дня) повышая концентрацию дегтя вдвое и переходя на смазывание чистым дегтем. При применении дегтя в низких концентрациях (1-5%) можно добавлять в раствор 1-2% борной кислоты – смесь лучше переносится [7]. З.П. Пьянкова [21] применяла чистый деготь и в период обострения экземы. Вначале его наносят на 15-30 минут, удаляя марлевым тампоном, смоченным растительным или вазелиновым маслом или рыбьим жиром. После удаления дегтя с кожи эритема, мокнутие и отек усиливаются, поэтому сразу применяют примочки или пасты, но на следующий день все воспалительные явления стихают. При инфицировании втирание дегтя проводят 15-20 секунд, время аппликации увеличивают до 2-3 часов.

Аппликации дегтя проводят ежедневно или через день, постепенно увеличивая время. Зуд исчезает на 4-7 часов после стирания препарата с кожи.

При хронической экземе с преобладанием шелушения деготь втирают в пораженную кожу на 4-6 часов 1-2 раза в день (Беренд Г., 1884, цит. по 21). Для усиления лечебного эффекта перед применением дегтя проводится удаление корочек и чешуек с помощью компрессов или ванн.

Поверх дегтя после его легкого подсыхания кожу нередко обильно припудривают тальком или накладывают индифферентную мазь. Через 2-3 часа деготь и тальк удаляют тампоном с растительным маслом [19]. Пospelов А.И. (1905) рекомендует смесь талька с дегтем применять при поражении кожных складок.

Втирание дегтя при экземе волосистой части головы можно делать даже при мокнутии 1-2 раза в день (Лессер Э., 1896, цит. по 21).

При очаговом выпадении волос или себорее втирание чистого дегтя или разведенного пополам с 90° спиртом или глицерином проводят по рядам жесткой щеточкой. Избыток дегтя удаляют ватным тампоном. Втирания проводятся через день, чередуются по дням с мытьем головы [18].

При застарелых псориатических бляшках, в том числе дежурных, можно втирать деготь, одновременно назначая паровые ванны [5]. Часто нанесение дегтя комбинируется с водными процедурами. Рекомендуется несколько способов:

– в псориатические бляшки втирают деготь, через полчаса больной принимает душ с мылом или гелем для душа, смывая деготь мочалкой или губкой;

– в кожу втирают деготь, после чего больной принимает теплую ванну в течение 30-60 минут сразу [8, 18] или через 1-2 часа [13]. Этот способ особенно рекомендуется применять при псориазе и чесотке [8];

– в ванну добавляют 50-100 г чистого дегтя [12] или предварительно приготовленную смесь дегтя с мыльным спиртом и дистиллированной водой равными дозами по 75 г [6]. Продолжительность ванны при ихтиозе и псориазе – от 30 до 60 минут;

– после горячей ванны (20-40 мин.), принятой с целью размягчения псориатических высыпаний, в пораженные участки кожи и ногтевые пластинки втирают деготь [7];

– после втирания в кожу дегтя ванну принимают через сутки, после ванны втирание проводят снова. Лечение длится до тех пор, пока деготь не пристает плотно к коже. После этого деготь не смывают до самостоятельного удаления его вместе с чешуйками кожи (Красильников В., 1863 г., цит. по 21);

– при экземе больной вначале принимает теплую ванну с мылом, удаляет корки и чешуйки, затем втирает деготь на 1 час и вновь принимает ванну [18].

Парафиновые аппликации комбинируют с дегтем при замедленном рассасывании очагов – при этом парафин накладывают через 1-1,5 часа после нанесения дегтя на 1 час [21].

Нами предложен новый способ применения дегтя: деготь наносят на пораженные участки на 15-30 минут 1 раз в день, после чего смывают теплой водой под душем с применением мыла или геля. Сухость кожи или ощущение стягивания устраняют применением индифферентных кремов или мазей (5% мазь с мочевиной, мазевая основа) [1, 2, 3, 14].

Побочное действие. Сразу после нанесения дегтя у больных с острым воспалением при экземе, особенно при наличии эрозий, наблюдается жжение, но одновременно исчезает зуд. Жжение прекращается через 10-15 минут и лишь у немногих больных сохраняется весь период аппликации. Субъективные ощущения исчезают после 2-3 нанесений дегтя.

При назначении дегтя в период острого воспаления может возникать раздражение кожи в зоне нанесения, иногда – обострение имеющегося дерматоза. Появление даже небольшого раздражения при псориазе служит основанием для прерывания лечения. В то же время раздражение при экземе не всегда следует рассматривать, как неблагоприятный признак (см. выше). Раздражение обычно проходит от применения примочек и паст. Оно не связано с непереносимостью дегтя, повторное нанесение через 5-10 дней перерыва обычно дает благоприятный эффект.

Развитие дегтярных угрей (*acne rosea*) или фолликулита наблюдается иногда при нанесении дегтя на кожу с повышенным оволосением или на волосистую часть головы вследствие закупорки дегтем устьев сально-волосяных фолликулов. Высыпания имеют вид небольших плотных красновато-бурых узелков с буровато-черной комедоподобной точкой наверху, склонных к нагноению. При длительном воздействии может возникать гиперкератоз. Светлые волосы при воздействии на них дегтя немного темнеют [18].

При нанесении березового дегтя на большие площади (более 1/4 поверхности кожи) в течение длительного времени, особенно при наличии на коже эрозий, может проявляться токсическое действие препарата на почки [17, 24]. Первым признаком являются симптомы раздражения почек (появление белка и цилиндров в моче), затем - темно-зеленое окрашивание мочи (оливковая моча, карболурия) при стоянии ее на воздухе. Может также наблюдаться общее отравление, симптомами которого являются слабость, озноб, тошнота, рвота, понос, головокружение, головная боль, судороги.

В исследованиях на добровольцах при смазывании чистым дегтем всей поверхности кожи 2 раза в день в течение 2-7 дней прослеживалось влияние его на нервную систему (вялость, сонливость) и повышение температуры на 1 °С (Текутьев Ф., 1888 г., цит. по 21).

Очень длительное применение дегтя на одних и тех же участках может привести к развитию рака кожи (дегтярный рак) [16]. Правда, это мнение не бесспорно, и описанные случаи относятся преимущественно к применению каменноугольного дегтя. Вот что писал по этому поводу М.А.Розентул: «Канцерогенное

действие производных каменноугольного дегтя в связи с солнечным облучением в условиях производства, несомненно. Однако это действие нельзя отождествлять с лечебным применением дегтя. Прежде всего, деготь – одно из старинных средств, применяемых в дерматологии, и никто из дерматологов не наблюдал развитие рака кожи у больных, леченных дегтярными препаратами» [23].

Меры предосторожности. Перед началом лечения рекомендуется испытать переносимость дегтя на ограниченном участке кожи [7], сделать анализ мочи [24]. В процессе лечения (при нанесении на обширные участки кожи) необходимо периодически исследовать мочу. Не следует использовать деготь длительное время на больших участках кожи, особенно у детей и лиц с тонкой кожей. С осторожностью применяют деготь при склонности к фолликулитам, на участках с повышенным оволосением. Если больной не носит повязки, следует избегать солнечных лучей – это может вызвать раздражение кожи [7]. Не рекомендуется смазывать дегтем открытые участки кожи (лицо, шея, руки) во избежание солнечного ожога [23]. Смазывание дегтем кожи можно проводить без вреда в течение многих недель [7]. Тем не менее, следует иметь в виду, что любой деготь содержит канцерогенные вещества [21]. Березовый деготь ЗАО «Ретиноиды» содержит их в наименьшем количестве по сравнению с другими растительными дегтями и во много раз меньше, чем каменноугольный деготь [2, 3, 4, 20]. Вместе с тем, не рекомендуется комбинировать его применение с другими препаратами и методами, обладающими канцерогенным действием, во избежание суммирования эффекта.

Недостатки препарата. К недостаткам следует отнести своеобразный запах и темные пятна на коже, постельном и нательном белье. Запах удаляется путем смывания дегтя под душем с мылом, в прежние времена запах принято было маскировать применением лавандового масла [11]. Пятна на белье удаляются нашатырным спиртом (1 ст. ложка спирта на тазик с водой) [23]. Темные пятна на коже самостоятельно исчезают вскоре после окончания лечения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Одновременно с березовым дегтем не назначают сульфаниламидные препараты, производные фенотиазина и другие средства, обладающие свойствами повышать фоточувствительность кожи [26]. Добавление к дегтю серы и салициловой кислоты усиливают его действие, одновременно препятствуя развитию раздражения [24].

Противопоказания. Острое воспаление кожи, обострение хронических заболеваний кожи, особенно при выраженной экссудации (острая экзема, дерматиты, экссудативный псориаз), поражение сально-волосяных фолликулов (фолликулит, фурункулез, угри, сикоз), профессиональные экземы, вызванные аллергенами химического происхождения [22], заболевания почек, беременность.

Литература

1. *Альбанова В.И.* Новый способ лечения хронических дерматозов дегтем березовым (очищенной субстанцией). // Сб.: Ретиноиды, М.: изд. ФНПП «Ретиноиды».-2005. – Вып.19.- С.19-20.

2. *Альбанова В.И., Лукина О.Г.* Новый метод лечения псориаза березовым дегтем. // XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тез. докладов. Москва, 2005. – С.305.
3. *Арханчев Ю.П., Альбанова В.И., Белоусова Т.А. и др.* Лекарственное средство для лечения дерматозов, способ его получения (варианты) и способ лечения заболеваний кожи // Патент на изобретение № 2221587 от 20.01.04.
4. *Арханчев Ю.П., Пронина Н.В., Осипов А.С., Альбанова В.И.* Повышение экологической чистоты дегтя берестового и лекарственных препаратов с его содержанием // Труды VII Всероссийского Конгресса «Экология и здоровье человека». – Самара, 2001. – С.17-18.
5. *Арутюнов В.Я.* Кожные и венерические болезни. – М.: Медгиз, 1972. – 407 с.
6. *Белахов И.Л., Демьянович М.П., Елистратова М.Ф. и др.* Лечение кожных и венерических болезней. – М. 1937. – С.58.
7. *Герксгеймер К., Гофман Э.* Кожные болезни. – М.-Л., 1931. – 348 с.
8. *Григорьев П.С.* Краткий курс венерических и кожных болезней. – М.: Медгиз. –1946. – 363 с.
9. *Дарье Ж.* Основы дерматологии. – М., 1930. – 1068 с.
10. *Добронравов В.Н.* Опыт советской медицины в Великой отечественной войне 1941–1945 гг. – М.: Медгиз, 1951. – Т.27–28. – С.72–82.
11. *Есснер С.* Руководство по кожным и венерическим болезням. – С-Пб., 1913. – 322 с.
12. *Картамышев А.И.* Кожные и венерические болезни. – Киев, 1964. –356 с.
13. *Кожевников П.В.* Лечение кожных болезней. – Л.,1950. – 212 с.
14. *Лукина О.Г., Альбанова В.И., Арханчев Ю.П.* Эффективность применения высокоочищенного дегтя березового при хронических дерматозах. // В сб.: Мат. VI междунар. съезда (Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения), 4-6 июля 2002.- С.-Пб., 2002.-С.435-437.
15. *Машкиллейсон Л.Н.* Лечение и профилактика кожных болезней. – М., 1964. – 544 с.
16. *Машкиллейсон Л.Н.* Частная дерматология. – М., 1965. – 522 с.
17. *Мещерский Г.И.* Учебник по кожным и венерическим болезням. – М.-Л., 1936. – 450 с.
18. *Никольский П.В.* Болезни кожи. – М.-Л., 1930. – 560 с.
19. *Никольский П.В.* Общая терапия болезней кожи. – Киев, 1910. – С.176–178.
20. *Ноздрин К.В., Крутых Е.Г., Арханчев Ю.П., Ноздрин В.И.* Береза как источник фармакологически активных веществ // Сб.: Ретиноиды, М.: изд. ФНПП «Ретиноиды».-2005. – Вып.19.- С.4-12.
21. *Пьянкова З.П.* Результаты лечения и некоторые общие реакции организма после местного применения дегтярных препаратов при экзематозных процессах: Дис. канд. мед. наук. – М., 1956. – 294с.
22. *Розентул М.А.* Общая терапия кожных болезней. – М.: Медгиз, 1956. – 442с.
23. *Розентул М.А.* Общая терапия кожных болезней. – М.: Медицина, 1970. – 371 с.
24. *Селицкий А.Б.* Справочник по кожным болезням. – Минск, 1963. – 476 с.
25. *Серковская Г.С.* О канцерогенности лечебных мазей, содержащих нефть и нефтепродукты, каменноугольные и древесные дегти // Химия и технология топлив и масел. – 1997. – №6. – С. 42–44.
26. *Фармакотерапия в дерматовенерологии / Под ред. В.Н.Мордовцева и З.Б.Кешилевой.* – Алматы: Казахстан, 1992. – 352с.

ПРИМЕНЕНИЕ МАЗИ ВИДЕСТИМ® В ПЕРИОДЕ КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

В.И.Альбанова, Е.А.Пальчик

Научный дерматологический центр «Ретиноиды» (Москва),
Медицинский институт Орловского государственного университета

Материнское молоко – лучшее питание для малыша. Самой природой создан идеальный продукт, обеспечивающий ребенка всем необходимым для роста и развития, несущий в себе защиту от инфекционных и других заболеваний. Прекрасное совпадение состава материнского молока и возможностей усвоения его детским организмом обрекает любую попытку заменить молоко другим продуктом на неудачу. Чтобы полноценное питание ребенка было максимально длительным, нужно позаботиться об источнике драгоценного продукта – молочных железах кормящей матери.

Самые большие трудности, связанные с кормлением, возникают в первые дни и недели после родов. А самые частые неприятности – трещины сосков. Соски молочных желез в послеродовом периоде очень чувствительны. При частом прикладывании к груди новорожденного они легко повреждаются. Болезненные, покрасневшие соски препятствуют нормальному вскармливанию. Они доставляют немало неприятностей кормящей грудью женщине, так как при кормлении боль в сосках усиливается. При этом у молодой мамы появляется страх перед кормлением, что может привести к недостаточной выработке молока (гипогалактии). Покраснение и болезненность – стадия, предшествующая появлению трещин. Уже в этом периоде необходимо начать лечение. При его отсутствии покраснение усиливается, сопровождается сухостью кожи, шелушением и формируются глубокие, резко болезненные трещины, покрытые чешуйками и корочками. Усиливаются боли при кормлении и сцеживании. Трещины несут опасность инфицирования кожи, а при нерациональном лечении и развитии инфекции микробы попадают и в грудное молоко. Самый счастливый период в жизни женщины омрачается болью и переживаниями за здоровье ребенка.

К сожалению, арсенал лекарственных средств, безопасных для кормящих мам и детей, и вместе с тем эффективных, довольно узок. Большинство женщин пользуется «народными» средствами, ошибочно считая их вполне безопасными. Лекарственный препарат Видестим® позволяет быстро справиться с проблемой трещин сосков. Активным веществом препарата Видестим® является высокоочищенный витамин А (ретинола пальмитат). Проникая в кожу, витамин А вызывает ускорение процесса заживления, стимулируя пролиферацию клеток эпидермиса, процессы физиологической и репаративной регенерации, препятствует развитию воспаления, быстро восстанавливает нормальное состояние кожи. Водно-эмульсионная основа мази смягчает и увлажняет кожу, снимает сухость, удаляет чешуйки. Отсутствие в мази парфюмерных добавок делает ее низкоаллер-

генной. Применение препарата не влияет на качество молока и не снижает аппетит ребенка. Видестим® без запаха, легко наносится на кожу и быстро впитывается, не оставляя жирных следов на коже и белье.

Применение препарата несложно – мазь наносят тонким слоем на трещины после каждого кормления. Для профилактики образования трещин препарат лучше применять один раз в день – на ночь после гигиенического обмывания груди.

Видестим® применялся в физиологическом постродовом отделении на кафедре акушерства и гинекологии Медицинского института Орловского государственного университета у 25 женщин. При этом у 15 родильниц препарат был применен для лечения уже возникших трещин сосков молочных желез, а в 10 наблюдениях – при покраснении и болезненности сосков. При трещинах препарат наносили на ареолу соска молочной железы после кормления и сцеживания. Наблюдения показали, что при лечении трещин сосков молочных желез уже через двое суток от начала использования препарата наступает заживление поврежденной кожи, увеличение количества молока. При покраснении и болезненности Видестим® использовали аналогичным образом, трещин при этом не возникало, а кожа становилась менее болезненной, мягкой и эластичной. В особенно тяжелых случаях, когда боль в области сосков была невыносима, мы считали необходимым сочетать обработку сосков Видестимом® использованием специальных латексных накладок.

Если кожа вокруг трещин воспалена, а из трещин выделяется кровь или прозрачная жидкость, то перед нанесением препарата кожу необходимо обработать антисептиками (противомикробными растворами) – перекисью водорода, раствором мирамистина, бриллиантовым зеленым («зеленкой»).

Применение препарата для устранения трещин сосков у кормящих мам – не единственное ее назначение. Видестим® смягчает кожу и восполняет в ней недостаток витаминов. Он может быть полезен при сухости кожи любого происхождения, например, при частом мытье рук и ручной стирке детских вещей. В таких случаях непосредственно после контакта с водой лучше применить любой крем для рук, а утром и на ночь воспользоваться Видестимом®. Если у малышей сухая, легко раздражимая кожа, препарат подходит и для нее. Взрослым можно залечивать трещины на пятках и кончиках пальцев рук.

Видестим® используется в дерматологии для лечения многих кожных болезней. Исследование ее клинической эффективности проводилось в Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте МЗ и СР РФ, Нижегородском научно-исследовательском кожно-венерологическом институте МЗ и СР РФ, на кафедрах кожных болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, Московского государственного медико-стоматологического университета и Астраханской государственной медицинской академии. Доказано, что препарат является эффективным средством лечения кожных болезней,

сопровождающихся сухостью, избыточным ороговением, нарушением целостности кожи, образованием трещин. Видестим® обладает противовоспалительным, смягчающим, противозудным действием, нормализует процессы ороговения. Наиболее выраженный эффект наблюдается у больных обычным ихтиозом, атопическим дерматитом и экземой кистей вне обострения, себорейным дерматитом и трещинами кожи.

Видестим® – отечественный препарат, выпускается Фармацевтическим научно-производственным предприятием «Ретиноиды». Он вошел в группу лекарственных средств, за разработку которых ЗАО «Ретиноиды» было удостоено главной фармацевтической награды страны – “Платиновая унция”. Препарат отпускается в аптеках без рецепта.

ХРОНИКА

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ СОБЫТИЯ В ЖИЗНИ ПРЕДПРИЯТИЯ В 2005 г.

– Вышла в свет под редакцией Ноздрина В.И. и Крутых Е.Г. русскоязычная версия монографии «Выдающиеся имена в гистологии», датированная 2006-м г.

– Издано учебное пособие Ноздрина В.И., Барашковой С.А., Семченко В.В. «Кожа и ее производные».

– Издана монография Ноздрина В.И., Альбановой В.И., Сазыкиной Л.Н. «Морфогенетический подход к лечению угрей ретиноидами».

– Увидели свет альманахи №№ 19 – 21, учебное пособие “Экспресс-гистология”, 2-е издание.

– По итогам 2004 г. финансового года наши «Ретиноиды» из разряда малых перешли в разряд предприятий среднего бизнеса и удостоены почетного звания «Лидер экономики России».

– Получен кредит в Сбербанке на строительство корпуса в г. Железнодорожный.

– В Орле создан виварий для проведения доклинических исследований вновь разрабатываемых лекарственных средств.

– Российской академией естественных наук В.И.Ноздрину присуждено почетное звание и вручен знак «Рыцарь науки и искусств».

– Лауреатом конкурса квалификационных работ выпускников учреждений высшего профессионального образования Москвы и Московской области стал Ноздрин К.В. в номинации «Здравоохранение и социальная защита населения».

– Разработаны и зарегистрированы 2 компьютерные программы: «Дерма. Анализ изображения» и «Дерма. Амбулаторная карта».

– За создание новых оригинальных лекарственных средств ЗАО ФНПП «Ретиноиды» включено в энциклопедию «Лучшие люди России» в номинации «Открытия, научные разработки».

– Проведены ставшие традиционными «Бабухинские чтения в Орле» – четвертая Всероссийская научная конференция. Выпущен сборник (альманах № 21).

– В.И.Ноздрин передал в дар Краеведческому музею г. Орла и Медицинскому институту Орловского государственного университета 3 коллекции портретов выдающихся русских/советских врачей-орловцев.

– На кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института Орловского государственного университета оборудована учебная комната для студентов педиатрического факультета, украшенная скульптурами малых форм Д.А.Юнаковского: “Любовь”, “Ожидание” и “Мать и дитя” (подарены Ноздриным В.И.).

– На кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института Орловского государственного университета освоены методы иммуногистохимии.

– Жучков С.А. стал лауреатом Губернаторской аспирантской стипендии Орловского государственного университета.

ПУБЛИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ ЗАО “РЕТИНОИДЫ” ЗА 2005 г.

Альбанова В.И. Дёготь березовый (очищенная субстанция) // В сб.: Ретиноиды. – М.: Изд. ФНПП "Ретиноиды". – 2005. – Вып.19. – С.3–4.

Альбанова В.И. Негормональные наружные препараты в лечении атопического дерматита у детей // Журн. «Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии». – 2005. – Т.1, № 1. – С.81–84.

Альбанова В.И. Новый способ лечения хронических дерматозов дёгтем березовым (очищенной субстанцией) // В сб.: Ретиноиды. – М.: Изд. ФНПП "Ретиноиды". – 2005. – Вып.19. – С.19-20.

Альбанова В.И. Почему лучше покупать витамин А в форме масляного Раствора ретинола пальмитата ФНПП “Ретиноиды” // Самарское медицинское обозрение. – №22 (109), 28 ноября 2005 г.

Альбанова В.И. Применение ретиноидов в онкологии // В сб.: Ретиноиды. – М.: Изд. ФНПП "Ретиноиды". – 2005. – Вып.19. – 56–59.

Альбанова В.И. Пузырные заболевания новорожденных: дифференциальная диагностика и единый подход к наружному лечению // Тез. докл. IX всероссийского съезда дерматовенерологов. – М. – 2005. – Т. II. – С.54.

Альбанова В.И. Ретинола пальмитат в лечении кожных болезней // В сб.: Ретиноиды. – М.: Изд. ФНПП "Ретиноиды". – 2005. – Вып.19. – 29-52.

Альбанова В.И. Уменьшение потливости ног – важный шаг на пути к предотвращению микозов // Успехи медицинской микологии. М.- Национальная академия Микологии. – 2005. – Т.VI. – С.176–180.

Альбанова В.И. Фармацевтическое предприятие “Ретиноиды” – победитель конкурса “Платиновая унция” // В сб.: Ретиноиды. – М.: Изд. ФНПП "Ретиноиды". – 2005. – Вып.19. – С.73-77.

Альбанова В.И. Медикаментозное устранение угрей, себореи и различных образований на коже // В сб.: Ретиноиды. – М.: Изд. ФНПП "Ретиноиды". – 2005. – Вып.19. – 59–72.

Альбанова В.И., Илонис Р.П., Сазыкина Л.Н., Ноздрин В.И. Компьютерная амбулаторная карта в дерматологии // В сб.: Международная конф. “Информационные и телемедицинские технологии в охране здоровья”, посвященная 50-летию медицинской кибернетики и информатики в России. – Россия. – М. – 25–27 окт. 2005. – С.125.

Альбанова В.И., Илонис Р.П., Сазыкина Л.Н., Ноздрин В.И. Компьютерная амбулаторная карта с возможностью анализа фотографий больного – программа для дерматологов // В сб.: V Научно-практическая конф. “Терапия социально значимых заболеваний в дерматологии. Новые лекарственные препараты и средства в дерматологии и косметологии”. – М., 28-29 сентября 2005. – С.4–5.

Альбанова В.И., Илонис Р.П., Сазыкина Л.Н., Ноздрин В.И. Метод компьютерного анализа фотографий в дерматологии // В сб.: Международная конф. “Информационные и телемедицинские технологии в охране здоровья”, посв. 50-летию медицинской кибернетики и информатики в России. – Россия. – М. – 25-27 окт. 2005. – С.147.

Альбанова В.И., Лукина О.Г. Новый метод лечения псориаза березовым дёгтем // Тез. докл. XII Росс. нац. конгр. “Человек и лекарство”. – М., 18-22 апреля 2005. – С.305.

Альбанова В.И., Пальчик Е.А. Для кормящих мам и не только ... // Ж. РОДЫ.ru. – 2005. – № 9. – С.58.

Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н. Лечение угрей: возможности и проблемы // Ж. Логика Здоровья. – 2005. – С.12–17.

Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н. Новый препарат Ретасол® в терапии угрей // Тез. докл. XII Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”. – М., 18-22 апреля 2005. – С.632–633.

Арханчев Ю.П., Хромых Н.Н. Содержание полициклических ароматических углеводов в дёгте березовом // В сб.: Ретиноиды. – М.: Изд. ФНПП “Ретиноиды”. – 2005. – Вып.19. – 56–59. – с.21–22.

Арханчев Ю.П., Хромых Н.Н., Арханчев М.Ю. Количественное определение ПАУ в дёгте березовом // Тез. докл. XII Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”. – М., 18-22 апреля 2005. – С.734-735.

Белюсова Т.А., Альбанова В.И., Жучков С.А., Сазыкина Л.Н., Ноздрин В.И. Гистоструктурные проявления дерматотропной активности ретиноевой мази // Росс. ж. кожных и венерических болезней. – 2005. – №2. – С.61-66.

Белюсова Т.А., Бобылев В.П., Крутых Е.Г., Ноздрин В.И. / под ред. Ноздрин В.И. Экспресс – гистология (2-е издание). – М.: Изд. ЗАО ФНПП “Ретиноиды”, 2005. – 118с.

Гузев К.С. Ранжир предприятия // В сб.: Ретиноиды. – М.: Изд. ФНПП “Ретиноиды”. – 2005. – Вып.19. – С.85.

Гузев К.С., Гузева А.К. Ситуационный анализ производства и реализации мазей в России (I часть) // Ремедиум. – 2004, декабрь. – С.85–87.

Гузев К.С., Гузева А.К. Ситуационный анализ производства и реализации мазей в России (II часть) // Ремедиум. – 2005, январь-февраль. – С.111–115.

Гузев К.С., Поляченко Л.Н., Родионова Г.М., Амаспюр Д.А. Методика количественного определения препарата АСД фракция 3 // Тез. докл. XII Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”. – М., 18-22 апреля 2005. – С.748-749.

Гузев К.С., Решетняк В.Ю., Гузева А.К., Кондрашев С.В. Изучение показателей цветности нафталанской нефти // Тез. докл. XII Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”. – М., 18-22 апреля 2005. – С.749.

Гузева А.К., Краснюк И.И., Мартынова Г.В., Поляченко Л.Н. Методика количественного определения мочевины в мази // Тез. докл. XII Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”. – М., 18-22 апреля 2005. – С.749.

Кинзирский А.С., Гузев К.С., Гузева А.К. Изучение биодоступности мочевины из мази // Тез. докл. XII Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”. – М., 18-22 апреля 2005. – С.762.

Ноздрин В.И. Несколько слов об истории одной фотографии // В сб.: Ретиноиды. – М.: Изд. ФНПП “Ретиноиды”. – 2005. – Вып.21. – С.43–44.

Ноздрин В.И. Объекты особого значения // Ремедиум. – 2005, январь-февраль. – С.16.

Ноздрин В.И. Живу со спокойной совестью // В кн.: Комаров И.К. «Моя телефонная книга», Глава V. Перу. – М.: «Зимородок». – 2005. – С. 254–263.

Ноздрин В.И. Письмо Самсонову В.А. // В сб.: Ретиноиды. – М.: Изд. ФНПП "Ретиноиды". – 2005. – Вып.19. – С.85-87.

Ноздрин В.И. Юбилейная унция ждёт гостей // Ремедиум. – 2005, март. – С.59.

Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Илонис Р.П., Сазыкина Л.Н. Анализ компьютерного изображения и компьютерная история болезни – новые программы для дерматологов // Тез. докл. IX всероссийского съезда дерматовенерологов. – М., 2005. – Т.II. – С.26.

Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н. Морфогенетический подход к лечению угрей ретиноидами // М.: Ретиноиды, 2005. – 127с.

Ноздрин В.И., Барашкова С.А., Семченко В.В. Кожа и её производные. – Омск-Орел: Омская областная типография, 2005. – 192с.

Ноздрин В.И., Белоусова Т.А. Трудная судьба бабухинской идеи // В сб.: Ретиноиды. – М.: Изд. ФНПП "Ретиноиды". – 2005. – Вып.21. – С.13–16.

Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Жучков С.А., Крутых Е.Г., Горпинич И.В., Горелова М.В., Бобылев В.П. Иммуноморфологические подходы к изучению действия ретиноидов на эпидермис // В сб.: Ретиноиды. – М.: Изд. ФНПП "Ретиноиды". – 2005. – Вып.21. – С.49–51.

Ноздрин В.И., Кинзирский А.С., Белоусова Т.А., Лаврик О.И., Крутых Е.Г., Жучков С.А. Дерматотропная активность дегтя березового (очищенной субстанции) с учетом влияния на морфогенез кожных структур // В сб.: Ретиноиды. – М.: Изд. ФНПП "Ретиноиды". – 2005. – Вып.19. – С.12–19.

Ноздрин В.И., Кинзирский А.С., Белоусова Т.А., Лаврик О.И., Крутых Е.Г., Жучков С.А., Бобылев В.П. Изучение биоэквивалентности дёгтя березового неочищенного и очищенного // Тез. докл. XII Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”. – М., 18-22 апреля 2005. – С.779–780.

Ноздрин В.И., Кинзирский А.С., Лаврик О.И., Жучков С.А., Т.А.Белоусова. Некоторые аспекты дерматотропной активности кератолитических препаратов // В сб.: Ретиноиды. – М.: Изд. ФНПП "Ретиноиды". – 2005. – Вып. 21. – С.118-120.

Ноздрин К.В., Крутых Е.Г., Арханчев Ю.П., Ноздрин В.И. Берёза как источник фармакологически активных веществ // В сб.: Ретиноиды. – М.: Изд. ФНПП "Ретиноиды". – 2005. – Вып.19. – С.4–12.

Ноздрин К.В., Родионова Г.М., Гузев К.С. Сравнительная оценка качества флаконов из темного стекла отечественного и зарубежного производства // Тез. докл. XII Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”. – М., 18-22 апреля 2005. – С.780.

Ноздрин К.В., Родионова Г.М., Гузев К.С., Осипов А.С., Поляченко Л.Н. Способ повышения стабильности ретинола пальмитата в масляном растворе // В сб.: Ретиноиды. – М.: Изд. ФНПП “Ретиноиды”. – 2005. – Вып.19. – С.23–28.

Ноздрин К.В., Родионова Г.М., Гузев К.С., Осипов А.С., Поляченко Л.Н. Стабильность раствора ретинола пальмитата в масле при изменении условий его хранения // Тез. докл. XII Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”. – М., 18-22 апреля 2005. – С.780.

Осипов А.С., Амаспюр Д.А., Нечаева Е.Б., Грецкая Т.Н., Гузев К.С. Применение ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием для анализа низкокипящих фракций АСД // Тез. докл. XII Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”. – М., 18-22 апреля 2005. – С.783.

Первушина Л.В., Ноздрин В.И. Томский период деятельности В.Г. Елисеева // В сб.: Ретиноиды. – М.: Изд. ФНПП “Ретиноиды”. – 2005. – Вып. 21. – С.29–31.

Поляченко Л.Н. Слово об учителе (К 90-летию со дня рождения Г.И. Самохвалова) // В сб.: Ретиноиды. – М.: Изд. ФНПП “Ретиноиды”. – 2005. – Вып.19. – С.92-94.

Селезнев А.С., Ноздрин К.В. А.И. Войтов – первый преподаватель микробиологии на медицинском факультете Императорского московского университета // В сб.: Ретиноиды. – М.: Изд. ФНПП “Ретиноиды”. – 2005. – Вып. 21. – С.38-43.

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Кинзирский А.С.</i> ЗАО «Ретиноиды» – «Лидер экономики России».....	3
<i>Ноздрин В.И., Альбанова В.И.</i> Лекарственные препараты, содержащие ретиноиды	4
<i>Кузнецов С.Л., Горячкина, В.Л, Цомартова Д.А.</i> Структура и функции эпидермиса и дермы (лекция для врачей- дерматологов)	5
<i>Альбанова В.И.</i> Применение чистого дегтя в дерматологической практике.....	35
<i>Альбанова В.И., Пальчик Е.А.</i> Применение мази Видестим® в периоде кормления грудью.....	41

ХРОНИКА

Наиболее важные события в жизни Предприятия в 2005 г.	43
Публикации сотрудников ЗАО «Ретиноиды» за 2005 г.....	44

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

д-р мед. наук, проф. *Альбанова В.И.* — дерматология

канд. мед. наук *Белоусова Т.А.* — гистология
(научный редактор)

акад. МАН, д-р мед. наук, — фармакология
проф. *Кинзирский А.С.* (отв. редактор)

акад. РАЕН, д-р мед. наук, — гистология, фармакология
проф. *Ноздрин В.И.* (гл. редактор)

Компьютерный набор – *Нестерина Т.В.*
Печать – *Прибылов С.В.*

ISBN 5-93118-026-5

Издательско-редакционная подготовка и печать текста
выполнены в ЗАО “Ретиноиды”
111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, стр. 5. ЗАО “Ретиноиды”
тел./факс: (495) 788-50-14

Сдано в набор 05.12.05. Подписано в печать 10.03.2006.

Формат 60 × 90¹/₁₆.

Гарнитура Times New Roman. Бумага тип. Печать ризограф. 3,2 печ.л.

Тираж 1000 экз.

**НАУЧНЫЙ
ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ЦЕНТР “Ретиноиды”**

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ,
КОНСУЛЬТАЦИИ ПО
ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ**

**ПРИЁМ ВЕДУТ ДОКТОРА И
КАНДИДАТЫ НАУК**

103055, г.Москва
2-й Вышеславцев пер., д.15, к. 2.
Тел.: (495) 684-21-87