

612.7
M 690

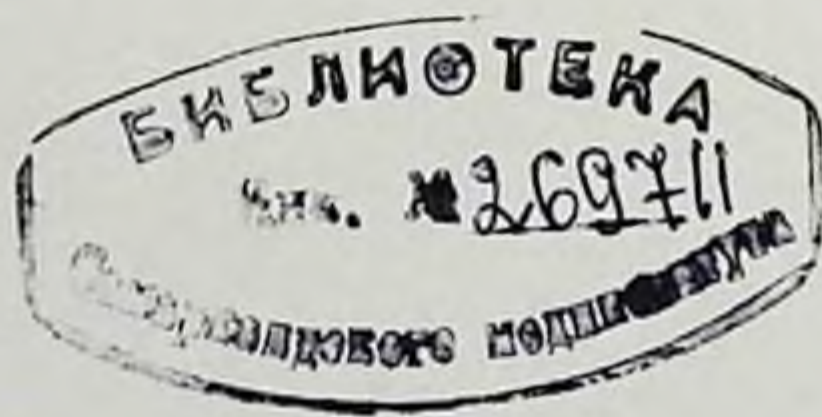
И. Н. Михайлов

СТРУКТУРА
И ФУНКЦИЯ
ЭПИДЕРМИСА

61207
M690

И. Н. Михайлов

СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ ЭПИДЕРМИСА



МОСКВА
МЕДИЦИНА
1979

И.К

И. Н. МИХАЙЛОВ. «Структура и функция эпидермиса». — М., «Медицина», 1979, 240 с., ил.

Михайлов Игорь Николаевич — доктор медицинских наук, гистолог, патоморфолог.

В монографии объединены и критически осмыслены основные сведения о строении отдельных видов клеток и клеточных слоев эпидермиса — специфической части одной из тканей организмов животных и человека. Автор с новых позиций основывает представление об эпидермисе как о ткани высоко специализированной. Особую ценность представляют разделы работы, в которых рассмотрена архитектоника тонофибриллярного аппарата, процесс кератинизации, межклеточные связи и связи эпидермиса с дермой. Автор реконструирует тонофибриллярный аппарат клеток. Проанализирована эволюция ультраструктур клеток эпидермиса по мере их специфической дифференцировки.

Книга рассчитана на морфологов и дерматологов.

В книге 104 рисунка. 7 таблиц, библиография 346 названий.

М $\frac{50100-351}{039(01)-79}$ 65—79.2007000000

ВВЕДЕНИЕ

Существование любого живого организма, включая человека, тесно связано с воздействием внешней среды, которая является главным фактором, определяющим и его эволюцию, и создание в нем защитных систем. К ним в первую очередь принадлежит наружная оболочка, непосредственно отграничивающая организм от окружающей среды и прежде всего испытывающая на себе ее влияние. У человека и животных в процессе эволюции в качестве такой оболочки сформировался кожный покров — особая система с высокоспециализированными защитными функциями.

Кожу можно рассматривать как трехкомпонентную систему, образованную эпидермисом, дермой и подкожной жировой клетчаткой, которые находятся в морфофункциональном единстве.

Эпидермис, или многослойный плоский ороговевающий эпителий, является важной и ведущей в функциональном отношении составной частью кожного покрова. Он представляет собой пограничную ткань с многообразными и сложными барьерными функциями. Главными из них являются защита организма от проникновения микробов, вирусов и токсинов, разнообразных чужеродных и ядовитых веществ, воздействия солнечной радиации, в частности ультрафиолетового и инфракрасного излучения, и т. д. С одной стороны, эпидермис препятствует проникновению в подлежащие ткани воды, а с другой, предохраняет их от ее потери.

Вместе с потовыми железами он регулирует водный обмен и участвует в поддержании температурной стабильности внутренней среды. Особенности строения обеспечивают высокую эластичность, упругость и механическую прочность эпидермиса, что позволяет ему сохранять свою целостность при довольно высоких механических нагрузках в виде давления, ударов, трения и растяжения, которые постоянно испытывает наружный покров человека в процессе жизнедеятельности. Обладая высокими регенераторными свойствами, эпидермис

способен к быстрому восстановлению при различных повреждениях.

Высокая тактильная и хеморецепторная чувствительность кожного покрова определяет ответную реакцию организма на внешние раздражители. Эти свойства широко используются в практической медицине. Эмпирически и физиологически установлена взаимосвязь различных топографоанатомических областей эпидермиса практически со всеми внутренними органами, что в настоящее время все более широко используется при физиотерапевтическом лечении разнообразных заболеваний путем химического, электрического и физического (иглоукалывание) раздражения его определенных зон и даже отдельных точек. Таким образом, эпидермис как составная часть кожного покрова, не только изолирует организм и его внутренние органы и ткани от внешней среды, но и способствует установлению с ней тесной функциональной взаимосвязи.

Многочисленные и сложные функции эпидермиса находятся в определенном противоречии с относительной простотой его микро- и ультраструктурной организации. Действительно, трудно понять и объяснить, каким образом несколько рядов клеток способны надежно защищать организм от различных агрессивных воздействий внешней среды, какие особенности строения позволяют им выдерживать постоянные и иногда очень большие механические нагрузки, не повреждаясь и продолжая активно функционировать. Трудно представить, что в таких условиях, иногда граничащих с экстремальными, эпидермальные клетки обладают достаточно высокой митотической активностью, способны при самой элементарной внутренней организации, по сравнению с другими видами эпителия, постоянно и в большом количестве осуществлять синтез белка, не имея при этом собственного кровоснабжения. На все эти вопросы невозможно ответить без детального знания строения кератиноцитов и специализированных клеток эпидермиса (меланоциты, клетки Лангерганса и Меркеля), механизмов их связи друг с другом и с подлежащей дермой, различных аспектов процесса ороговения, образования меланина и т. д. Изучение этих проблем необходимо не только для понимания различных сторон функциональной морфологии эпидермиса в нормальной жизнедеятельности, но и для исследования патогенеза и лечения разнообраз-

разных заболеваний кожи, например таких, как псориаз, различные формы лишая и дискератозы, аллергические состояния, нарушения пигментации и т. д.

Благодаря многочисленным исследованиям морфологов, эмбриологов, физиологов, биохимиков и дерматологов в настоящее время накоплен огромный фактический материал по каждому из перечисленных выше вопросов. В течение десятков лет, в основном за рубежом, делались и делаются попытки его обобщения в различного рода монографиях, тематических сборниках и отдельных статьях. Рост технической оснащенности, непрерывное введение в практику новых методов исследования все более и более увеличивают количество ежегодных публикаций. Это приводит к тому, что материал, содержащийся в обобщающих работах, очень быстро устареет.

В настоящей монографии мы попытались изложить результаты собственных, почти 20-летних исследований по изучению эпидермиса человека, дополнив их данными литературы. Мы отдаем себе отчет в том, что многие вопросы освещены недостаточно полно, другие вообще не затронуты и к моменту выхода работы часть из изложенного материала уже устареет. Все же мы надеемся, что наш труд представит определенный интерес не только для дерматологов, которые непосредственно занимаются этими вопросами, но и для широкого круга биологов и медиков, так как в нем затрагиваются некоторые узловые проблемы биологии и медицины, касающиеся организации отдельных клеток в единую систему, клеточного обновления и дифференцировки, взаимосвязи тканей, различных по эмбриогенезу, посмертной деструкции и т. д.

Не вызывает сомнения, что наша попытка обобщения данных по функциональной морфологии эпидермиса человека, включающая результаты морфологических, а также биохимических исследований, не лишена недостатков и мы заранее благодарим читателей за критические замечания.

ЭМБРИОЛОГИЯ ЭПИДЕРМИСА

Основную массу эпидермальных клеток составляют кератиноциты, развивающиеся из поверхностной эктодермы. Меланоциты относительно немногочисленны и образуются из нервного гребешка. Происхождение клеток Лангерганса и Меркеля в настоящее время окончательно не установлено.

Начальные стадии эмбриогенеза эпидермиса человека, особенно на ультраструктурном уровне, практически не изучены, и лишь детальное исследование их у животных, в частности у мышей, крыс и птиц, позволяет восполнить этот пробел.

По данным J. Hanson (1947) и N. K. Wessels (1961), дифференцировка эпидермиса млекопитающих, во многом произвольно, подразделяется на семь стадий. Для первой, наиболее ранней, стадии развития непосредственно после окончания гастрюляции характерно образование на поверхности эмбриона монослоя плоских, очень тонких, недифференцированных эктодермальных клеток, расположенных параллельно поверхности.

Несмотря на то что большинство авторов данное структурное образование обозначают как эпидермис, строго говоря, подобное наименование к нему еще неприменимо, так как в этой эпителиальной оболочке отсутствуют дифференцировка клеток на различные слои, свойственные эпидермису, процесс ороговения и т. д. Время появления и продолжительность существования этого первичного однослойного эпителия отличается у различных животных. Так, у цыпленка он появляется до 5-го дня и существует практически одни сутки (N. K. Wessels, 1961; P. Sengel, 1976), а у мышей и крыс образуется несколько позднее, но сохраняется дольше (J. Hanson, 1947). J. Brody, K. S. Larson (1965) показали, что к 6-му дню эмбриогенеза часть однослойных плоских клеток меняет свою ориентацию и начинает располагаться под разными углами, в том числе и под прямым, по отношению к подлежащей базальной мембране.

На 5—6-й день у эмбрионов цыплят и к 8-му дню у мышей и крыс на поверхности однослойной эктодермы возникает второй однорядный и непрерывный слой плоских клеток — перидерма. Происхождение этого слоя в настоящее время остается не ясным. Существует лишь предположение, что он возникает из зародышевых эктодермальных клеток за счет их деления, а в функционально-морфологическом аспекте может рассматриваться как синцитий трофобластов (А. D. Hoyes, 1968; P. Sengel, 1976). Первичный эпителий становится двухслойным.

Ультраструктурная характеристика этих наиболее ранних стадий гистогенеза эпидермиса у крыс и цыплят (M. A. Bonneville, 1968; P. Sengel, 1976) свидетельствует о том, что базальная мембрана к этому периоду уже сформирована и ее ширина колеблется в пределах 15—30 нм. Она имеет мелкозернистое строение, ровные контуры и отделена от плазмолеммы эктодермальных клеток, толщина которой составляет 7 нм, светлым бесструктурным промежутком в 15—20 нм.

P. Sengel, M. Rusaoui (1969) полагают, что базальная мембрана формируется ко 2-му дню инкубации, а возможно, еще раньше, до возникновения тесного контакта между эктодермой и мезодермой, и, по-видимому, образуется эктодермальными клетками при участии мезодермальных.

Цитоплазма эктодермальных клеток, кроме ядра, митохондрий, рибосом и полирибосом, гранул, везикул и мультивезикулярных тел, содержит изолированные и пучкообразные филаменты. Часть из них заканчивается в области десмосом и полудесмосом.

В эмбриогенезе десмосомы формируются на очень ранних стадиях, когда однородные клетки начинают объединяться в слои. Так, по данным J. Overton (1962), они появляются в бластодерме у 1—2-дневного зародыша цыпленка, имеют одинаковую структуру в эктодерме, мезодерме и энтодерме и проходят следующий цикл развития: между плазмолеммами соседних клеток вначале появляется электронноплотная зона, затем конденсируется десмосомальная пластинка, вблизи которой позднее развивается фибриллярная система. Эктодермальные (базальные) клетки разделены широкими межклеточными промежутками и соединяются друг с другом с помощью десмосом и взаимопроникающих тонких ци-

топлазматических отростков, которые придают им звездчатую форму. На этой ранней стадии прогрессивно увеличивается количество перидермальных клеток, которые более тесно прилежат друг к другу по сравнению с клетками подлежащего базального слоя и приобретают типичную для эпидермальных клеток структуру. Таким образом, на этой стадии развития лишь перидермальный слой благодаря тесной межклеточной взаимосвязи, изолирует внутренние ткани от амниотической жидкости.

Третья стадия раннего гистогенеза относится к 8—9-му дню эмбрионального развития и имеет еще более существенные различия у млекопитающих и птиц. По данным J. Hanson (1947), J. Brody, K. S. Larson (1965), L. W. Weiss, A. S. Zelikson (1975), к этому времени у эмбрионов млекопитающих (мыши и крысы) в наружном эпителиальном (не эпидермальном!) слое появляется третий, промежуточный, слой. Большинство авторов считают, что он является транзиторной формой на пути к образованию шиповидного слоя и возникает из эктодермальных базальных клеток. К концу 2-й недели промежуточный слой неодинаково развит в различных областях эмбриона и в среднем состоит из трех слоев клеток. К этому же сроку в цитоплазме его отдельных клеток появляются тонофибриллы и он постепенно превращается в шиповидный слой. В противоположность этому мнению N. K. Wessells (1961), исследуя гистогенез эпидермиса цыпленка *in vivo* и *in vitro*, пришел к выводу, что этот слой образуется из первичной перидермы, и обозначает его как вторичную перидерму, считая, что промежуточный слой появляется позднее, только к 10—13-му дню. При этом в первичной перидерме определяются SH-группировки. Между вторичной перидермой и промежуточным слоем автор выделяет дополнительный субперидермальный слой, появляющийся к концу 2-й недели. Он полагает, что образующийся несколько позже трехрядный роговой слой возникает при ороговении клеток промежуточного слоя и имеет заметные топографические различия.

Сопоставляя морфологическую характеристику раннего гистогенеза эпидермиса с митотической активностью его клеток, N. K. Wessells (1965) показал, что в период двухслойной стадии митозы практически равномерно распределяются в эктодерме и перидерме. К 9-му дню развития митотическая активность базального слоя в

3 раза выше, чем в перидерме. К 11—12-му дню максимум митозов обнаруживается в перидерме и особенно в промежуточном слое. Через 1—2 дня он смещается в базальный слой, причем в верхних отделах деление клеток практически прекращается. В базальном и промежуточном слоях митотическая активность клеток непрерывно повышается до 20-го дня, затем прекращается в промежуточном слое, сохраняясь в базальном на уровне, характерном для постнатального периода (S. Rothberg, T. M. Ekel, 1967).

Скорость перемещения клеток, меченных ^3H -тимидином, от базального слоя к поверхностному у эмбрионов цыплят к 15—16-му дню развития составляет 3—4 дня (R. H. Sawyer, 1972).

Шиповидный слой у млекопитающих формируется к 15-му дню. Количество его клеточных рядов также имеет выраженные топографические различия. В одних участках он состоит из трех и более рядов клеток, а в других шиповидные клетки могут располагаться и между базальными. Большинство исследователей в настоящее время полагают, что шиповидный слой первоначально формируется из промежуточного слоя, а позднее является продуктом дифференцировки исключительно базальных клеток (P. Sengel, 1976, и др.).

К 16-му дню в шиповидном слое митотическая активность не определяется. Клетки соединены друг с другом с помощью множества межклеточных мостиков, которые по данным электронной микроскопии представлены пальцеобразными выростами, входящими в соответствующие углубления соседних клеток. Клеточные оболочки в этих участках содержат значительное количество десмосом, в зоне которых заканчиваются внутрицитоплазматические пучки филаментов. Базальные клетки разделены узкими межклеточными промежутками и связаны друг с другом аналогичным образом.

Зернистый слой формируется к концу 2-й недели, и его клетки содержат кератогиалиновые гранулы. Через 16 дней эмбрионального развития у мышей отчетливо дифференцируется роговой слой, особенно хорошо выраженный в «толстом» эпидермисе подошвы. Процесс ороговения идет настолько быстро, что у многих клеток он не достигает завершающей стадии. Участки клеток содержат деформированное ядро. К моменту появления сформированного рогового слоя обычно исчезает пери-

Дерма. К 17-му дню эмбрионального развития мышей эпидермис состоит из 12—17 рядов клеток, образующих пять слоев: базальный, шиповидный, промежуточный, переходный и роговой. Последние два слоя отличаются высокой электронной плотностью и включают 7—9 рядов клеток. В шиповидном слое более выражено пучковое расположение фибрилл, а в промежуточном содержатся значительные количества кератогиалиновых масс. В роговом слое между пучками кератиновых фибрилл появляется плотный и аморфный межфибриллярный кератиновый матрикс.

Морфологическая характеристика, особенно ультраструктурная, наиболее ранних стадий гистогенеза эпидермиса человека относится к 3—5-недельному периоду эмбрионального развития. Время появления у человека первичного эпителия (эктодермы), который большинство авторов также обозначают как «эпидермис», практически неизвестно. По данным одних авторов (D. Stark, 1955, и др.), до 2-месячного возраста эпидермис эмбриона однослойный, большинство других исследователей (Гренберг, Т. Ф., 1958; Придвижкин И. Г., Берлин Л. Б., 1964; M. A. Bonneville, 1964; P. Riegel, 1965; H. Fujitani, Ch. Asagami, 1966) полагают, что он представляет собой по меньшей мере двухрядное образование (эктодермальный и перидермальный слои), подчеркивая при этом, что на отдельных участках туловища, например на боковой поверхности, эпидермис может быть и многорядным.

По данным К. А. Калантаевской (1972), к 2 мес эмбрионального развития эпидермис на большей части тела двухслойный. На ладонях и подошвах он состоит из 2—3 рядов клеток, а в межпальцевых складках, ротовой и половой щели — из 4—5 рядов. Топографические различия проявляются также в форме и величине клеток. К концу 3-го месяца значительное утолщение эпидермиса происходит за счет увеличения объема клеток перидермы. Зернистый и роговой слои появляются у 5-месячного плода только на ладонях и подошвах. К 7 мес сформированы все слои, кроме блестящего, и вплоть до рождения толщина эпидермиса непрерывно возрастает. В процессе развития выросты эпидермиса погружаются в дерму и из них образуются затем волосы и потовые железы. Эти выросты первого порядка, по мнению автора, одновременно являются зачатками гребешков.



Рис. 1. Двухслойный эпидермис 6-недельного эмбриона человека. Зона контакта (показано стрелкой) микроворсинчатой (МВ) перидермальной клетки с базальной, содержащей характерные органеллы (ПК — пластинчатый комплекс; ДС — зернистая цитоплазматическая сеть; Мх — митохондрии; Г — гликоген; Я — ядро; Д — десмосома). $\times 28\,200$ (К. Hashimoto et al., 1966).

Т. Ф. Гренберг (1958) также на основании светомикроскопических исследований утверждает, что у 3-недельного эмбриона уже начинает формироваться «базальная мембрана», которая достигает своего окончательного развития к 10-й неделе. Это соответствует результатам исследования И. Г. Придвижкина и Л. Б. Берлина (1964), которые с помощью серебрения показали, что она выявляется на 8—9-й неделе эмбриогенеза. По данным Ю. С. Чурилова (1977), до 7-й недели эпидермис человека однослойный и отграничен от подлежащей мезенхимы резко ШИК-положительной мембраноподобной субстанцией.

Характерно, что в процессе эмбриогенеза базальная мембрана, имеющая первоначально ровные контуры, с появлением цитоплазматических отростков, внедряющихся в подлежащую дерму, приобретает извилистые очертания (W. Montagna, 1962, и др.). Т. Kobayashi (1966) обнаружил, что плотные пластинки базальной мембраны в области полудесмосом образуются не раньше 12—13-й недели развития. В настоящее время можно считать окончательно доказанным, что на 4—6-й неделе эмбриогенеза эпителиальная оболочка, покрывающая эмбрион человека, состоит из двух слоев: перидермы и зародышевого, или базального, слоя (рис. 1).

Плоские перидермальные клетки формируют монослой и имеют хорошо выраженную плазмолемму с многочисленными микроворсинками на наружной поверхности, над которыми по данным А. S. Breathnach, L. Wyllie (1965), лежит слой аморфного вещества с включениями, по-видимому, гликогенной природы, или мелковолокнистое вещество (Hashimoto K. et al., 1966a). Светлая цитоплазма этих клеток содержит ядро, массу тонких филаментов и множество пустых везикул.

Период от 8 до 26 нед А. D. Hoyes (1968) в основном на основании электронно-микроскопического изучения динамики развития перидермы подразделяет на три стадии. Первая стадия (8—11 нед) характеризуется высокой митотической активностью перидермальных клеток. В течение второй стадии (12—15 нед) перидермальные клетки образуют на наружной поверхности различные по размерам глобулярные выросты. Многочисленные внутрицитоплазматические везикулы, по мнению автора, являются свидетельством активных обменных процессов между этими клетками и амниотической жидкостью.

Характерным признаком третьей стадии (16—26 нед) является отшнуровка и отделение от перидермальных клеток глобулярных образований, часто содержащих ядро, в амниотическую жидкость. К концу этой стадии ультраструктурные изменения перидермальных клеток с дезинтеграцией внутриклеточных компонентов и утолщением плазмолеммы несколько напоминают процесс ороговения. Однако в отличие от мышей у человека в этих клетках отсутствуют признаки образования кератогиалина и превращение цитоплазматического филаментозного материала в кератиновые фибриллы.

Таким образом, морфологические изменения перидермальных клеток на стадии их инволюции, хотя и имеют некоторое сходство с ороговением, но эти клетки никогда не превращаются в истинные роговые чешуйки, т. е. не подвергаются ороговению. Аналогичные изменения перидермальных клеток отмечает М. А. Bonneville (1968).

По данным Н. Fujita, Ch. Asagami (1966), микроворсинки на наружной поверхности перидермальных клеток сохраняются до 5 мес эмбрионального развития и до этого времени клетки перидермы выполняют активные обменные функции.

К. А. Holbrook, G. F. Odland (1975) на основании свето- и электронно-микроскопического (просвечивающая и растровая) изучения структуры перидермальных клеток кожи туловища и стопы период от 36-го до 185-го дня гистогенеза эпидермиса эмбрионов и плодов человека подразделяют на восемь стадий с промежутками в 20—30 дней. В отличие от А. D. Hoyes (1968) они полагают, что на первой стадии развития эпидермис представлен недифференцированным однослойным эпителием. Лишь во время второй стадии (5—8 нед) возникает второй поверхностный слой перидермальных клеток, имеющих различные размеры, плоскую полигональную форму, овальное вытянутое параллельно поверхности ядро. К этому времени определяется и сформированная базальная мембрана.

Ядра и немногочисленные органоиды клеток обоих слоев смещены к периферии, а центр цитоплазмы заполнен филаментозным материалом и значительным количеством мелкозернистых масс гликогена (рис. 2). Клетки разделены широкими межклеточными промежутками, также заполненными массами гликогена, и соединяются

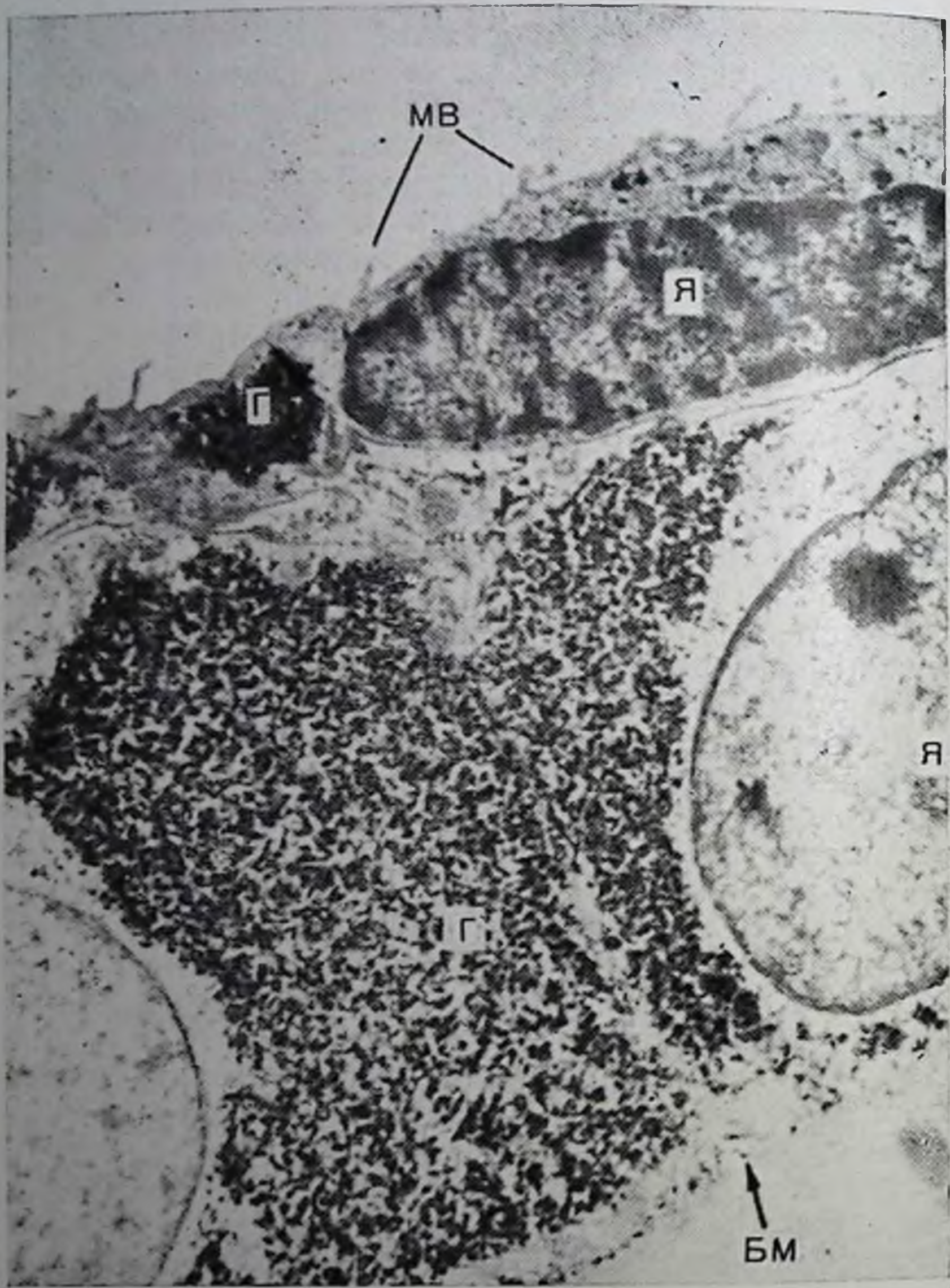


Рис. 2. Двухслойный эпидермис 8-недельного эмбриона человека с большим количеством гликогена (Г) в перидермальных и базальных клетках и слаборазвитой базальной мембраной (БМ) (МВ — микроворсинки; Я — ядро). $\times 11\,340$ (A. D. Hoyes, 1968).

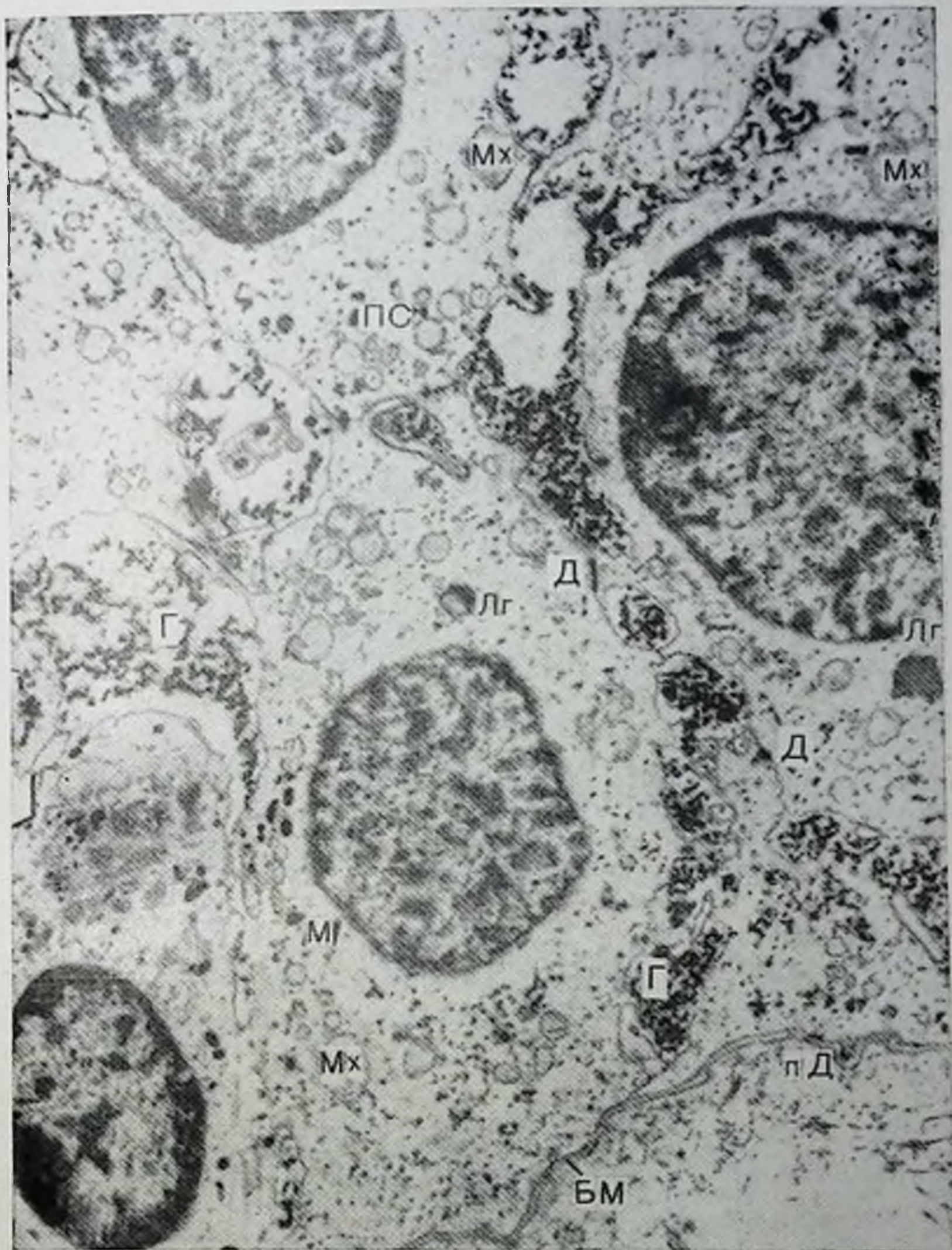


Рис. 3. Клетки промежуточного (ПС) и базального слоя с меланцитом (М) 12-недельного эмбриона человека. Расширенные межклеточные промежутки заполнены гликогеном (Г). Плазмолемма базальных клеток на границе с базальной мембраной (БМ) содержит слабо развитые полудесмосомы (Пд) (ЛГ — липидная гранула; Д — десмосома). $\times 5630$ (К. Hashimoto et al., 1966).

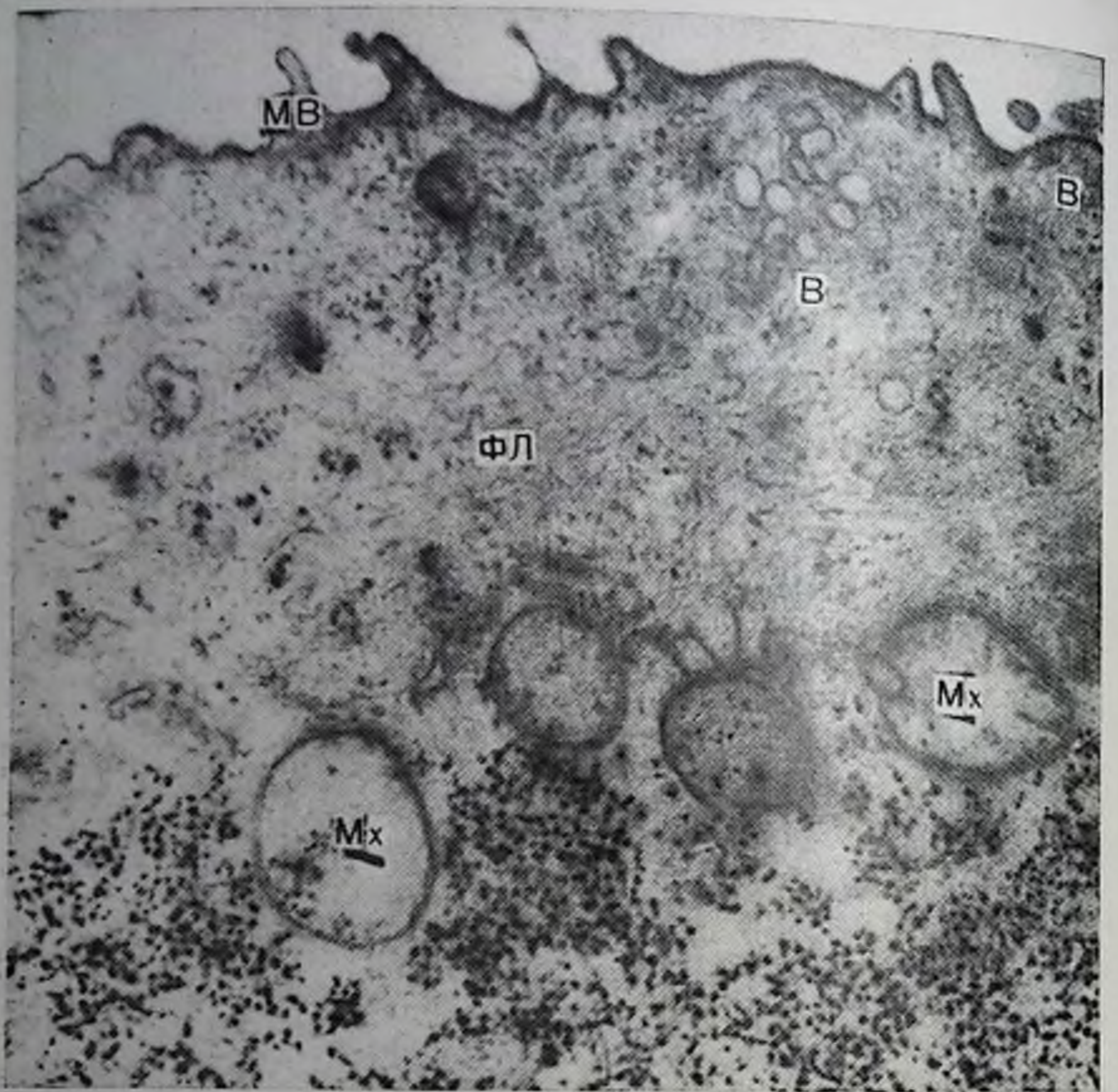


Рис. 4. Перидермальная клетка 12-недельного эмбриона человека с микроворсинками (МВ), митохондриями (Мх), везикулами (В), большим количеством филаментов (Фл) и гликогена (Г). $\times 32\,300$ (К. Hashimoto et al., 1966).

друг с другом немногочисленными десмосомами. В апикальной части цитоплазмы перидермальных клеток содержится множество везикул, часть из которых открыта в амниотическую полость.

К концу 5-й недели среди клеток базального слоя появляются отростчатые клетки, сходные по своему строению с меланобластами или меланоцитами. По данным К. Hashimoto с соавт. (1966) и А. S. Breathnach (1971b), меланоциты проникают в эпидермис человека на 11-й неделе эмбриогенеза (рис. 3). К этому периоду перидермальные клетки имеют значительный объем, а их цитоплазма содержит большое количество микроворси-

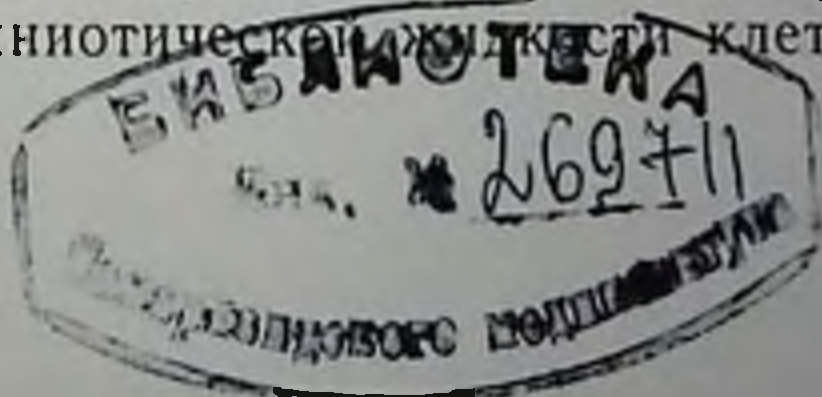
нок, митохондрий, везикул и особенно филаментов и гликогена (рис. 4).

В течение последующих стадий в перидермальном слое постепенно нарастает количество куполовидных клеток, которые образуются из плоских за счет увеличения своего объема. Так, если размеры перидермальных клеток во второй стадии составляли 9—14 мкм, то к пятой—шестой стадии (13—17 нед) они достигают 20—30 и даже 60 мкм. Куполообразная форма возникает за счет постепенного выпячивания в амниотическую полость центральной части клеток (рис. 5), и к четвертой стадии (9—14 нед) они приобретают почти шаровидную форму, сохраняя на поверхности микроворсинки. К концу этого периода и позднее они превращаются в пузырьвидные образования и в зависимости от содержания внутрицитоплазматических филаментов и гликогена подразделяются на два типа: «темные» и «светлые». За счет своего увеличенного объема клетки перидермы могут составлять $\frac{1}{3}$ часть общей толщины эпидермиса. Клетки промежуточного и базального слоев содержат большое количество гликогена (рис. 6).

В течение седьмой стадии (16—23 нед) «светлые» и «темные» перидермальные клетки подвергаются деструктивным изменениям с пикнозом ядра, разрушением взаимосвязи друг с другом и с подлежащими клетками (рис. 7). К концу этой стадии они практически исчезают.

Перидермальные клетки наряду с крупным ядром, филаментозным материалом и значительным количеством везикул и гранул гликогена содержат в цитоплазме небольшое количество митохондрий, расширенные цистерны зернистой цитоплазматической сети, а также пластинчатый комплекс. Соединение их друг с другом осуществляется с помощью взаимопроникающих цитоплазматических выростов и десмосом. Количество последних увеличивается с развитием перидермального слоя. Следует заметить, что другие авторы не отмечают наличия в клетках этого слоя указанных органоидов.

К. В. L. Vegta с соавт. (1976) показали, что к 17-й неделе перидермальные глобулярные («пузырчатые») клетки превращаются в «розетки» с многочисленными цитоплазматическими отростками, которые в небольшом количестве сохраняются до 26-й недели. Авторы предполагают, что из амниотической жидкости клетки пери-



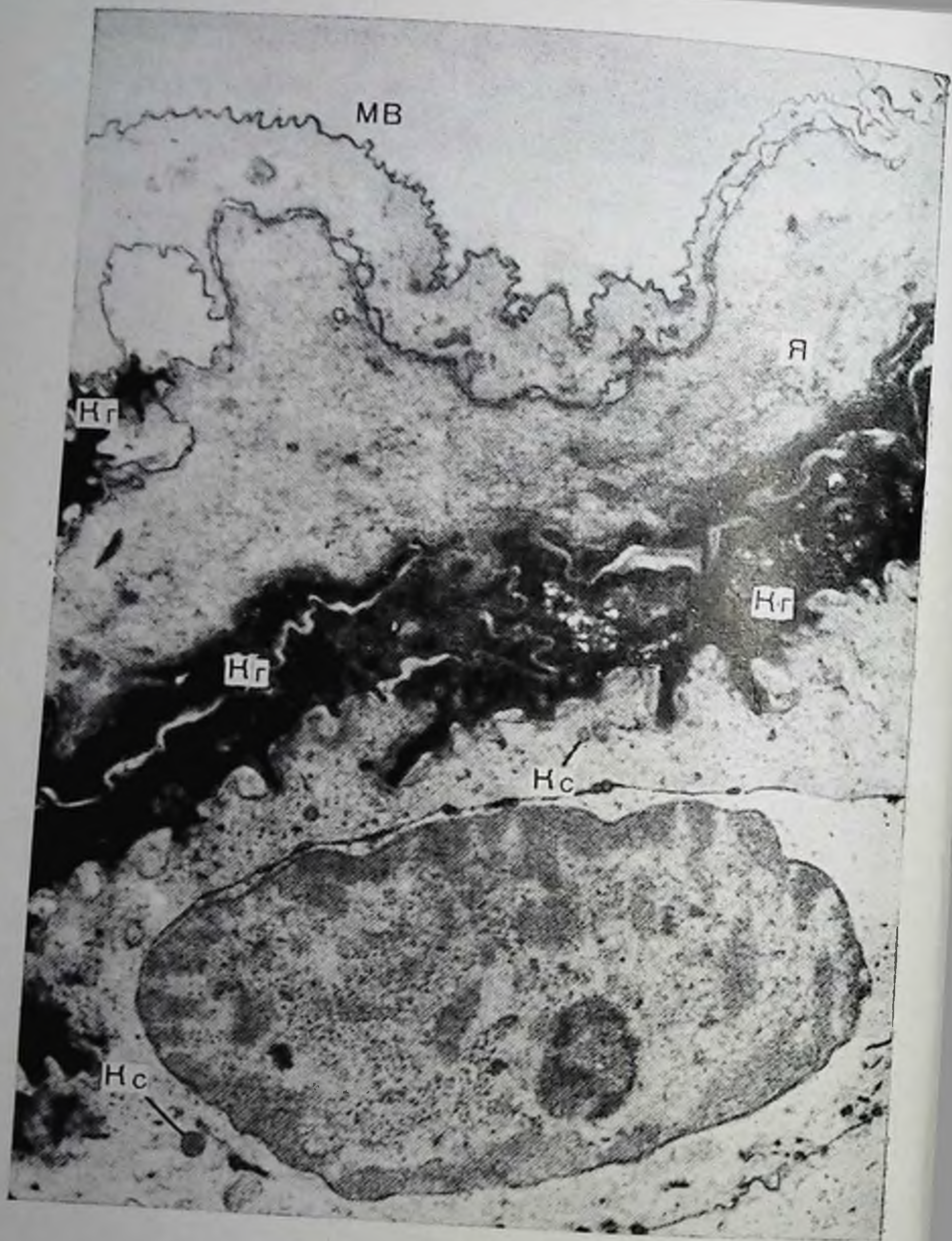


Рис. 5. Эпидермис 16-недельного эмбриона человека. Уплощенные перидермальные клетки (показаны стрелками) с многочисленными микроворсинками (МВ) начинают приобретать куполообразную форму. Поверхностные клетки промежуточного слоя заполнены кератогиалиновыми массами (Кг). В подлежащей клетке этого слоя содержатся кератиносомы (Кс). $\times 10\ 250$ (К. Hashimoto et al., 1966).



Рис. 6. Клетки промежуточного слоя 14-недельного эмбриона человека с большим содержанием в цитоплазме гликогена (Г) (Я — ядро). Х 4970 (Hashimoto et al., 1966).



Рис. 7. Множественные крупные выросты с единичными включениями гликогена (Г) на наружной поверхности перидермальных клеток эпидермиса кожи спины 21-недельного эмбриона человека. В некоторых клетках сохранены остатки ядра (Я) (Д — десмосома). X 9930 (A. D. Hoyes, 1968).

дермы абсорбируют глюкозу, из которой внутриклеточно образуется гликоген.

Промежуточный слой, по данным К. А. Holbrook, G. F. Odland (1975), образуется в третьей стадии между 8-й и 10-й неделями эмбрионального развития. Наряду с ядром, митохондриями более развитой цитоплазматической сетью и пластинчатым комплексом клетки содержат слаборазвитую сеть тонофиламентов, которые образуют короткие пучки вблизи десмосом. Внутри цитоплазмы и особенно в межклеточных промежутках содержится значительное количество гликогена. Часто встречаются липидные включения.

Между 12-й и 16-й неделями эмбриогенеза количество рядов клеток в промежуточном слое увеличивается до 2—3. Содержание внутриклеточного гликогена уменьшается, а в межклеточных промежутках увеличивается (Hashimoto K. et al., 1966a). Возрастает также число пальцеобразных взаимопроникающих цитоплазматических выростов и десмосом, вблизи которых отмечается увеличение длины пучков тонофиламентов. На этой стадии в промежуточном слое встречаются картины митоза.

Между 14-й и 17-й неделями эмбрионального развития в промежуточных клетках, еще содержащих гликоген, появляются первые признаки ороговения в виде утолщения клеточной оболочки, изменения внутрицитоплазматических структур и появления кератогиалиновых масс (см. рис. 5). Зернистый слой не сформирован и появляется лишь к 23—26-й неделе развития. К концу этого периода эпидермис плода практически сформирован и состоит из пяти—шести рядов роговых клеток, зернистого слоя с хорошо развитым кератогиалином, двух—трех рядов шиповидных и одного слоя базальных клеток. Количество рядов, особенно в шиповидном слое, может варьировать в зависимости от топографии эпидермиса, и на поверхности эпидермиса еще встречаются единичные остатки перидермальных клеток.

Клетки зародышевого или базального слоя в процессе эмбрионального развития эпидермиса человека менее заметно изменяют свою внутреннюю структуру. Форма клеток довольно быстро из кубической превращается в цилиндрическую. По данным К. Hashimoto с соавт. (1966a), к 12-й неделе эмбриогенеза электронно-микро-

скопически базальный слой состоит из мелких, тесно прилежащих друг к другу округло-овальных клеток, расположенных под прямым углом к базальной мембране. Базальные клетки характеризуются плотной цитоплазмой, содержащей большое количество митохондрий, хорошо развитый пластинчатый комплекс, относительно немногочисленные тонофиламенты и липиды. Ядро округлой формы располагается в апикальной части клетки, а цитоплазма отличается незначительным содержанием рибонуклеопротеидов (И. Г. Придвижкин, Л. Б. Берлин, 1964). Внутрицитоплазматического гликогена меньше, чем в расширенных межклеточных промежутках (рис. 3). Однако уже через неделю это соотношение в распределении гликогена становится противоположным и к 14—16-й неделе гликоген полностью исчезает из межклеточных промежутков (см. рис. 6).

Параллельно с нарастанием и уменьшением по мере развития эмбриона количества гликогена в клетках всех слоев эпидермиса соответственно увеличивается и снижается активность щелочной фосфатазы (Verma K. V. L. et al., 1976), что имеет также выраженные топографические различия.

Количество отростчатых меланоцитов, располагающихся между базальными клетками, быстро нарастает. Они не связаны с соседними кератиноцитами десмосомами и окружены значительным количеством межклеточного мелкозернистого гликогена. Отростки меланоцитов проникают не только между соседними клетками, но и достигают вышележащих слоев.

Многочисленные эксперименты показали, что на процесс эмбриогенеза и дифференцировки эпидермиса большое влияние оказывает второй основной компонент кожи — дерма. Так, N. K. Wessels (1963) установил, что в эпидермисе после его отделения от дермы у 11-дневных эмбрионов индекс включения в ядра ^3H -тимидина снижается до нуля. После реассоциации эпидермиса и дермы через 48 ч он восстанавливается лишь наполовину. У изолированного эпидермиса не только резко падает митотическая активность, но и возникают изменения формы и структуры базальных клеток.

Работами R. A. Briggman, C. E. Wheeler (1971), V. A. Flaxman, P. F. A. Maderson (1976) и других авторов убедительно доказано индуцирующее влияние дермального компонента кожи в эмбриогенезе и у взрослого

человека на пролиферативную активность клеток эпидермиса. При этом дерма сохраняла индуцирующий эффект даже будучи гетерологичной, подвергнутой замораживанию и другим воздействиям, в том числе и патологическим. Дерма взрослого обладает менее выраженным стимулирующим эффектом по сравнению с эмбриональной. Наряду с индуцирующим действием она может также подавлять программу развития эпидермальных клеток.

P. Sengel (1958) считает, что на ранней стадии дифференцировки эпидермиса дерма является первичным индуктором и играет роль пускового механизма. Позднее, наоборот, дифференцирующийся эпидермис приобретает ведущее значение в развитии дермы.

N. K. Wessells (1964) показал, что факторы, стимулирующие митотическую активность эпидермиса, содержатся в эмбриональном экстракте, который определяет гистогенетическую организацию эмбрионального эпидермиса и его клеточную ориентацию.

Особое значение в передаче индуцирующих факторов из дермы в эпидермис, по-видимому, имеет базальная мембрана. Исследованиями F. Kollman с соавт. (1967) и J. W. Dodson (1967) установлено, что эпидермис, отделенный от базальной мембраны, уже через 3 ч подвергался резкой дезорганизации. Рекомбинация его с суспензией дермальных клеток, полученной после обработки дермы, отделенной от эпидермиса с помощью трипсина, через 3—6 ч восстанавливала нормальный гистогенез эпидермиса и его базальную мембрану.

Изолированный эпидермис в присутствии коллагенового геля распространяется по нему, дифференцируется, ороговеивает и иногда формирует базальную мембрану (J. W. Dodson, 1963).

По данным ряда авторов (P. Sengel, 1976), в коже взрослого организма, несмотря на снижение эффективности влияния дермы, она остается необходимой для нормального гистогенеза эпидермиса, поддерживает его постоянное многослойное строение и определяет гетеротипическую специфичность. Выделяют два дермальных фактора. Один из них рассматривают как неспецифический локализующийся в поверхностной зоне дермальных клеток и межклеточном материале. Другой является регионально специфичным и обеспечивает особенности организации эпидермиса в различных областях тела.

В органной культуре эпидермиса, в том числе полученной от взрослого человека, процесс ороговения может быть ускорен или, наоборот, замедлен под влиянием различных веществ. Например, избыток в среде витамина А вызывает слизистую метаплазию и подавление кератинизации, а добавление кортикостероидов, напротив, ускоряет ороговение, но сопровождается частичной атрофией эпидермальных клеток (Н. В. Fell, 1964).

Органная культура эпидермиса позволяет более детально изучить дифференцировку эпидермальных кератиноцитов и их органоидов как в нормальных условиях, так и при воздействии разнообразных химических и физических факторов. Ее пленочные препараты все более широко применяются при лечении обширных ожоговых повреждений кожного покрова. Следует подчеркнуть, что для получения более оптимального лечебного эффекта они должны подвергаться предварительному электронномикроскопическому исследованию для оценки жизнеспособности эпидермальных клеток, качества процесса ороговения, наличия базальной мембраны, а также определению содержания эпидермальных факторов роста. Присутствие последних в эпидермисе можно считать доказанным, однако их природа еще не расшифрована.

МАКРО- И МИКРОСТРУКТУРА ЭПИДЕРМИСА

Эпидермис в виде относительно тонкой и непрерывной оболочки покрывает всю наружную поверхность тела. Общая площадь эпидермиса у взрослого человека составляет 1,5—2 м², а масса — около 0,5 кг (G. Stüttgen, L. B. Rowell, 1977). Несколько изменяясь в своем строении, он продолжается на начальные отделы пищеварительного тракта, органов дыхания, урогенитальной системы и наружной поверхности глаз, непосредственно контактирующих с внешней средой. В различных областях тела эпидермис отличается по своему рельефу, степени оволосения, содержанию потовых и сальных желез, а также по окраске, общей толщине и интенсивности развития рогового слоя.

Хорошо известно, что толщина эпидермиса имеет достаточно отчетливые топографоанатомические различия. Однако измерение ее сопровождается значительными трудностями из-за большой вариабельности толщины даже в пределах одного гистологического среза. Это, в первую очередь, определяется большими колебаниями количества клеточных рядов в шиповидном слое. Оно обычно минимально над дермальными сосочками, а между ними достигает наибольшей величины. Количество рядов соответственно может колебаться от 2 до 15.

По данным А. Н. Низимбетовой (1958), в период эмбриогенеза толщина рогового слоя эпидермиса человека на ладонях и груди непрерывно увеличивается. К 8-му месяцу над дермальными сосочками и между ними она составляет на ладони соответственно 81 и 92 мкм, а на груди — 36 и 46 мкм. В этот период колебания толщины эпидермиса еще слабо выражены ввиду относительно ровных контуров пограничной зоны между эпидермисом и дермой.

Результаты измерения толщины эпидермиса взрослых людей, которые приводит К. А. Калантаевская (1972), свидетельствуют, что с возрастом эти различия достигают весьма значительной величины (табл. 1). Приведенные в той же таблице усредненные данные

Толщина эпидермиса различных областей тела человека (в микрометрах)

Таблица 1

Участок кожи	По К. А. Калантаевской, 1972 ¹				По W. F. N. Southwood, 1955													
	27—45 лет		0—5 лет		16—20 лет		26—30 лет		36—40 лет		46—50 лет		51—55 лет		61—65 лет		66—70 лет	
	мужчины и женщины	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	
Волосистая часть головы	88—184																	
Лоб (середина)	97—125																	
Нос (кончик)	93—136																	
Верхняя губа (около красной каймы)	97—214																	
Красная кайма губ	85—221																	
Грудь	35—84	57	37	48	35	62	26	58	47	39	46	40	42	33	38	32	—	
Живот	63—126	23	41	42	37	49	34	39	42	34	46	43	41	38	47	31	33	
Лобок	54—98	—	37	55	47	—	—	48	—	42	43	—	—	—	—	—	—	
Спина	92—125	22	46	58	—	85	46	92	61	49	56	50	49	50	47	—	44	
Ягодицы	105—209																	
Плечо:																		
латеральная поверхность	— —	23	44	59	46	71	40	41	54	48	53	49	51	39	42	35	46	
медиальная »	— —	—	41	42	40	45	—	52	36	49	42	51	43	38	53	34	30	
передняя »	68—135																	
задняя »	73—146																	
Предплечье:																		
передняя поверхность	31—62	29	44	63	41	65	39	34	59	54	61	57	59	62	52	38	46	
задняя »	— —	—	53	60	50	—	—	65	—	49	53	59	55	56	50	37	—	
Бедро:																		
медиальная поверхность	— —	27	50	54	44	71	18	62	55	50	46	51	38	37	34	39	40	
латеральная »	— —	27	44	59	46	78	63	39	55	70	48	69	45	43	47	37	35	
передняя »	87—163																	
задняя »	76—148	—	56	74	—	91	35	37	48	59	58	54	60	45	53	33	43	
Голень:																		
медиальная поверхность	— —	23	52	53	53	52	35	55	113	53	57	51	48	51	48	38	49	
латеральная »	— —	73	48	73	52	78	39	60	40	72	56	69	51	53	53	42	55	
задняя »	— —	24	43	70	—	80	39	47	57	57	59	58	52	55	69	37	36	
Тыл кистей	185—258																	
Ладони	220—726																	
Тыл стоп	150—256																	
Подошва	389—986	—	—	864	619	—	—	1061	850	1170	1094	1377	1020	1282	707	529	—	
Спинка полового члена	61—104																	
Мошонка	68—110																	
Головка полового члена	95—125																	
Большие половые губы	68—98																	
Палец	— —	—	384	673	395	567	—	673	539	432	413	—	384	532	503	580	—	
Подмышка	— —	—	39	45	75	—	—	44	—	43	51	—	—	—	45	—	—	

¹ Минимальная толщина эпидермиса над сосочками дермы, максимальная в области гребешков.

Таблица 2

Толщина эпидермиса на семи участках тела у мужчин и женщин
15—89 лет (плотность 1,1) (J. T. Whitton, 1973)

Участок тела	Число случаев	Толщина эпидермиса, мкм ($\bar{X} \pm \sigma$)
Голова	30	50 ± 22
Туловище	36	43 ± 13
Руки и ноги	45	$60 \pm 1,8$
Внешняя поверхность кисти	33	85 ± 26
Запястье	39	$80 \pm 1,8$
Пальцы	31	220 ± 120
Кончики пальцев	9	370 ± 112

W. F. N. Southwood (1955), полученные в результате 10 промеров на каждом гистологическом срезе, позволяют сделать заключение об отчетливых половых различиях и уменьшении толщины эпидермиса после 60 лет. Автор утверждает, что в период от рождения и до 5 лет толщина эпидермиса практически не меняется.

В противоположность приведенным выше данным J. T. Whitton (1973), проводя измерения толщины эпидермиса на семи участках тела у мужчин и женщин в возрасте 15—89 лет, приходит к выводу, что она не зависит от возраста или пола и определяется только топографоанатомическими особенностями (табл. 2). Характерно, что проведенная статистическая обработка обнаруживает для некоторых областей весьма значительную величину σ . Автор подчеркивает возможность влияния на получаемые результаты гистологической обработки, которая может вызывать уменьшение объемов клеток и ткани. Следует также добавить, что значения цифровых показателей могут зависеть от значительной неровности рельефа эпидермиса, что неизбежно сопровождается тангенциальным характером среза в отдельных участках при изготовлении гистологического препарата.

Макро- и микроскопически на наружной поверхности эпидермиса видны складки, морщины, а также бороздки и валики, образующие характерный рельеф (рис. 8—10). По данным A. R. Hale (1949) и P. B. Medawar (1953), первые валики и бороздки формируются у 12—13-недельного эмбриона человека на кончиках пальцев кистей рук и стоп. С ростом рук и стоп они распростра-



Рис. 8. Поверхностный рельеф эпидермиса кожи груди мужчины среднего возраста с узкими бороздками и валиками треугольной формы, в которых отчетливо видны выводные протоки потовых желез. РЭМ. $\times 74$.

няются на всю ладонную и подошвенную поверхность, сопровождаясь увеличением ширины бороздок и образованием папиллярных линий. Этот рельеф сохраняется в течение всей жизни, является сугубо индивидуальным даже у однояйцевых близнецов, создавая так называемую дерматоглифику, лежащую в основе дактилоскопии. Выделяют три основных типа отпечатков пальцев: дугообразный, петлеобразный и кругообразный (М. Kunter, 1976).

У детей, подростков и, по-видимому, у взрослых имеются нерезко выраженные половые различия в характеристике частоты дуг, завитков, радиальных и ульнарных петель на пальцевых и ладонных узорах (С. Торньова-Ранделова, 1977). Они также касаются дельтового индекса, ладонной четырехпальцевой складки и других показателей.

К. Modrzewska (1976) показала наличие определенных этнографических различий у 15 народностей в частоте главных пальцевых узоров (частота завитков, ра-



Рис. 9. Поверхностный рельеф эпидермиса ладони мужчины среднего возраста с дугообразными непрерывными валиками, разделенными неглубокими бороздками. РЭМ. $\times 37$.

диальных и ульнарных петель и др.). Например, частота завитков уменьшается, а частота петель увеличивается от более темных к светлопигментированным популяциям.

Складки, морщины и борозды на поверхности эпидермиса имеют отчетливые возрастные, топографические, половые и индивидуальные особенности. Естественные складки (линии сгибов, морщины и борозды) частично возникают с момента рождения человека. Другие, которые также можно рассматривать как физиологические, появляются с возрастом, по-разному выражены у мужчин и женщин и зависят от особенностей скелетно-мышечной конституции (А. В. Русакова, 1954).



Рис. 10. Поверхностный рельеф эпидермиса подошвы мужчины среднего возраста с характерными широкими неровными валиками и разрыхленным роговым слоем. РЭМ. $\times 37$.

степени развития подкожной жировой клетчатки и особенностей трудовой деятельности.

Возрастная атрофия кожи и потеря эластичности подлежащего соединительнотканного каркаса дермы, а также ряд заболеваний приводят к патологической, часто резко выраженной складчатости и морщинистости поверхностного рельефа эпидермиса.

Эпидермис различных областей тела отличается не только по рельефу, но и по окраске и степени развития волосяного покрова. Хорошо известны области с усиленной пигментацией (соски, мошонка, область анального отверстия и т. д.); наружная поверхность конечностей, особенно верхних, более пигментирована, чем

внутренняя. Ладонная и подошвенная поверхности практически не пигментированы, лишены волос и сальных желез, которые также отсутствуют на тыльной поверхности стопы.

Степень развития волосяного покрова имеет хорошо известные индивидуальные, половые, возрастные, а также топографоанатомические различия. В равной мере это относится и к потовым железам, выводные протоки которых открываются на поверхности эпидермиса, и к сальным железам.

Эккринные потовые железы появляются у 4—5-месячного плода и при рождении выглядят так же, как и у взрослых. Они распределяются по всей поверхности тела, за исключением губ, головки полового члена, внутренней поверхности крайней плоти и клитора. Наибольшее их количество определяется на ладони и подошве. Средний диаметр устья выводного протока составляет 72 мкм, а общая их площадь достигает 94 см². Апокринные потовые железы формируются также на 4—5-м месяце внутриутробного развития и начинают функционировать до достижения половой зрелости. К старости они прекращают свою функцию. Они встречаются только в подмышечной области, наружном слуховом канале, на веках, в околоанальной области и соединены с волосяными фолликулами.

Сальные железы появляются на 3-м месяце развития и начинают функционировать до рождения. Большая часть из них связана с волосами. Наибольшее количество сальных желез содержится в коже головы, лба, щек и подбородка (Montagna W., 1962).

По данным К. А. Калантаевской (1972) и других авторов, волосы в эмбриогенезе закладываются в несколько этапов и в разных местах кожи. Первые зачатки волос появляются в области бровей и внутренней поверхности крыльев носа у 2¹/₂-месячного эмбриона. К 3 мес они обнаруживаются в коже всего лица, волосистой части головы, груди и спины, в других местах они появляются в период от 3¹/₂ до 4 мес. Затем до 5 мес вблизи ранее развившихся волос происходит образование новых первичных зачатков. На тыльной поверхности кисти и стопы и половых органах мужчин имеется однократная закладка волос. Двукратная эмбриональная закладка волос обуславливает их парное расположение у взрослых, например на коже живота

и на передней поверхности конечностей. На голове, спине, груди и т. д. волосы группируются по три, что, очевидно, связано с их троекратной закладкой в эмбриогенезе.

Тело новорожденного покрыто первичными волосами, за исключением ладоней, подошв, век, сосков, губ и дистальных фаланг пальцев. Их длина колеблется от 0,1 до 100 мм, а толщина у основания составляет 27 мкм (Wosk J., 1954). Волосы головы к моменту рождения имеют длину в среднем 2,5 см, половые различия практически отсутствуют. Общая продолжительность жизни волос зависит от участка тела. Например, брови, ресницы и подмышечные волосы живут 3—4 мес, а волосы головы — 4 года.

Эпидермису принадлежит ведущая роль в создании цвета кожного покрова, который, как известно, имеет расовые, возрастные, половые, индивидуальные и топографические различия и определяется содержанием в коже как меланина, так и гемоглобина, каротина и меланоида. Наиболее интересные и достоверные данные были получены Л. Д. Жеребцовым с соавт. (1977), которые с помощью специального фотоколориметра бесконтактным методом исследовали цвет кожи 50 женщин и 50 мужчин в возрасте 20—72 лет в весенний период, когда степень вторичной (летней) пигментации наименее выражена. Они получили статистически достоверные данные о цвете кожи и его региональных, половых и возрастных различиях. Так, например, отличия по цвету между передней и задней поверхностью предплечья касаются коэффициента отражения и чистоты цвета. Коэффициент отражения кожи задней поверхности несколько ниже, а чистота цвета выше на 6,6%, что обусловлено более высоким содержанием в эпидермисе меланина. Установленные половые различия характеризуются меньшей отражательной способностью кожи мужчин за счет большей толщины эпидермиса и более высокого процента оксигемоглобина в крови, чем у женщин. Спектральная характеристика эпидермиса у женщин отличается относительно высоким содержанием каротина в роговом слое. В содержании меланина не обнаружено достоверных различий. Нарастающее потемнение кожи с возрастом, по мнению авторов, в основном связано не с нарастанием количества меланина в эпидермисе, а с его перераспределением.

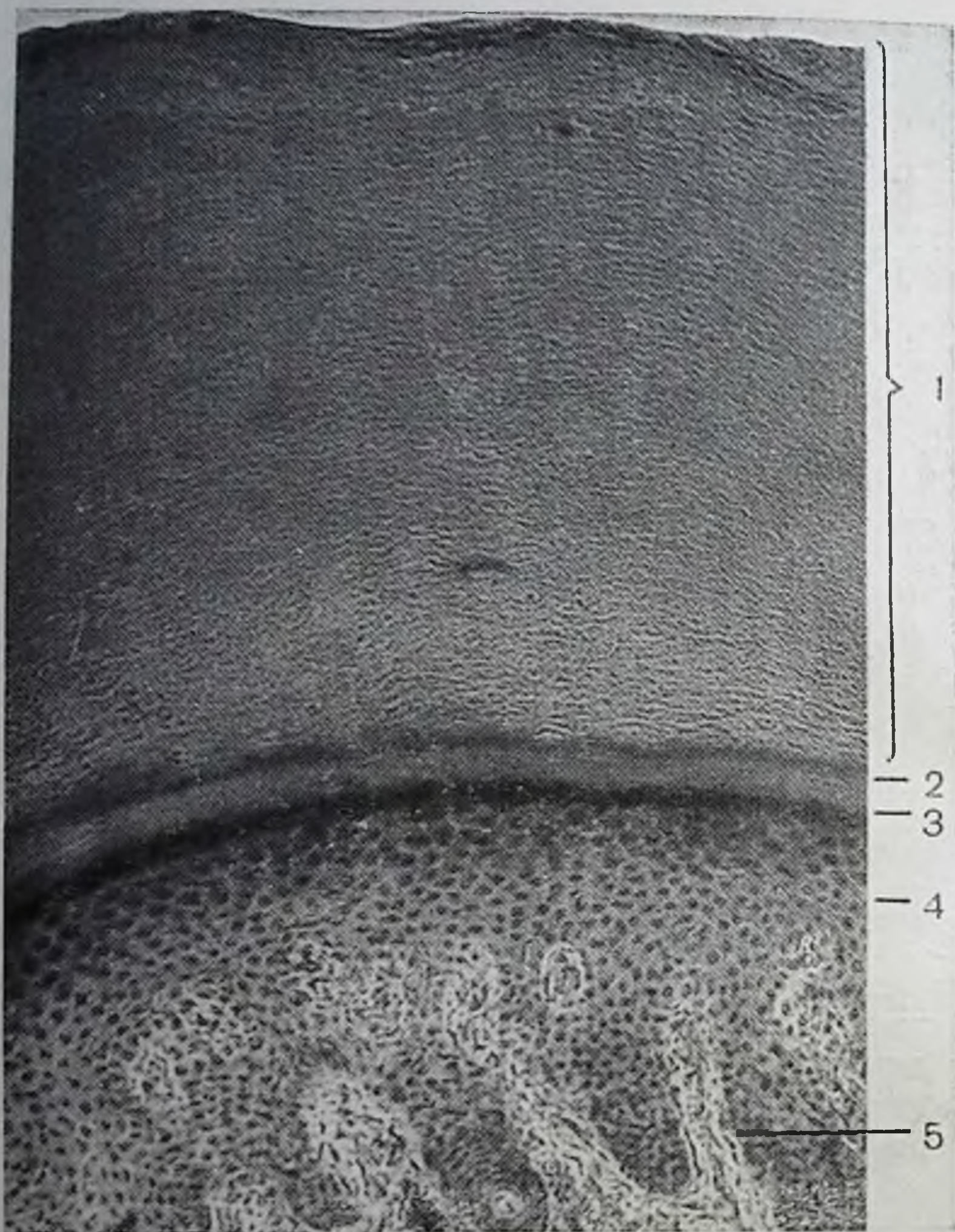


Рис. 11. Эпидермис ладони мужчины с четким подразделением на пять слоев. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. 2,5, об. 10.
1 — роговой слой; 2 — блестящий; 3 — зернистый; 4 — шиповидный; 5 — базальный.

Общепринято деление эпидермиса на отдельные слои, отличающиеся друг от друга количеством рядов, формой клеток и особенностями их цитологического строения. В максимально развитом («толстом») эпидермисе (подошва стопы, ладонь и некоторые другие области) выделяют пять слоев: 1) базальный, или зародышевый (*stratum germinativum*); 2) шиповидный

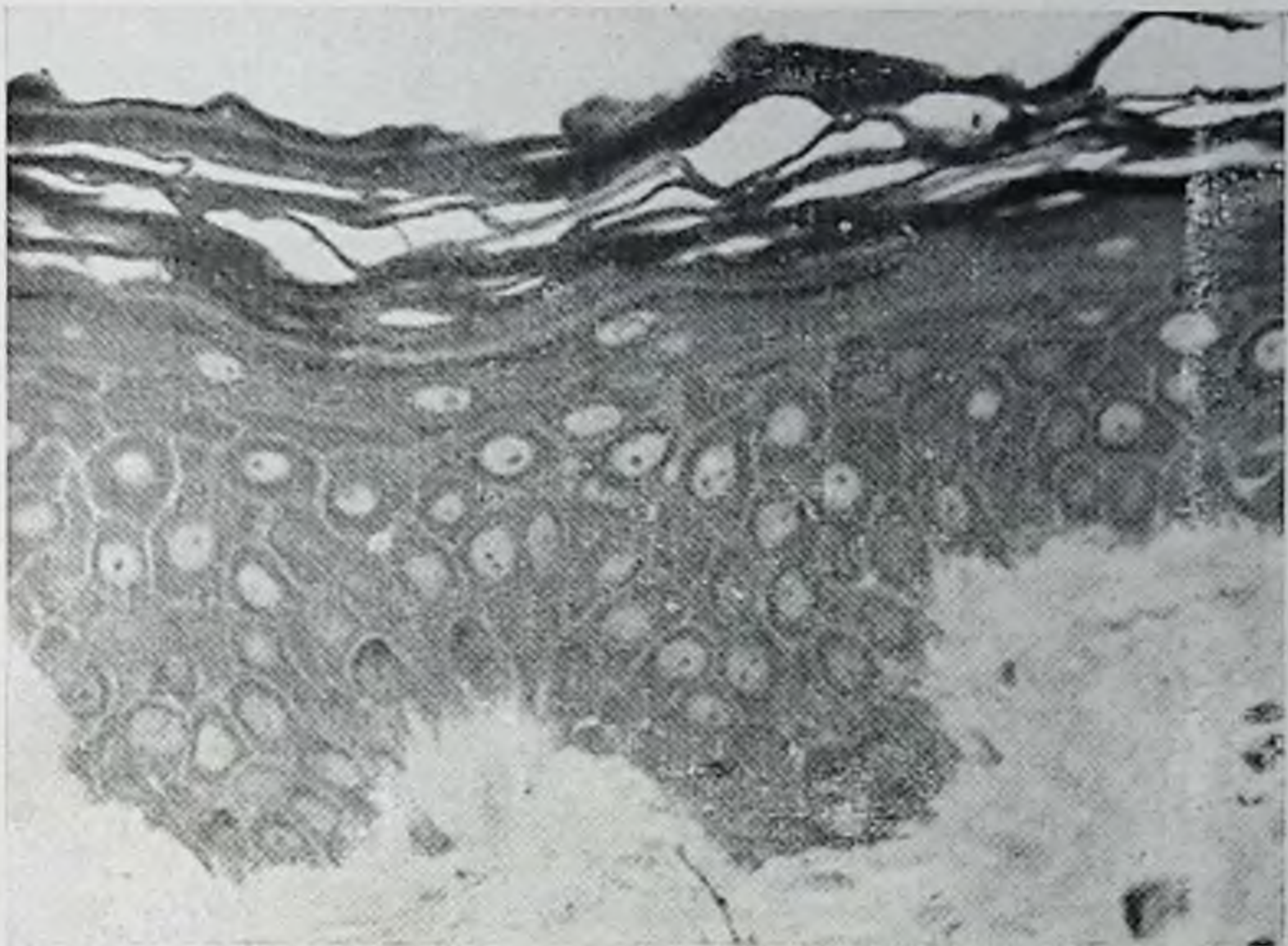


Рис. 12. Эпидермис кожи живота с хорошо различимыми межклеточными границами, округло-овальными ядрами с одним—двумя ядрышками. Блестящий слой не выявляется. Роговой слой разрыхлен. Полутонкий срез. Окраска толуидиновым синим. Ок. 8, об. 63.

(stratum spinosum); 3) зернистый (stratum granulosum); 4) блестящий (stratum lucidum); 5) роговой (stratum corneum) (рис. 11). Блестящий слой на значительном протяжении кожного покрова не выражен (рис. 12) и электронно-микроскопически большинством исследователей в настоящее время он не определяется как отдельный слой. Первые два слоя часто обозначают как ростковый или мальпигиев слой.

Наиболее четко, даже на неокрашенных срезах, выделяется роговой слой. Он построен из множества черепицеобразных чешуек, окрашивающихся гистологическими красителями оксифильно.

Поверхность рогового слоя эпидермиса человека покрыта водно-жировой эмульсионной пленкой. Она предохраняет кожу от высыхания, перегрева и резких колебаний температуры, тормозит абсорбцию чужеродных веществ, препятствует проникновению в организм экзогенной инфекции.

Основными компонентами жировой фазы пленки являются холестерин и восковые спирты, а также неэте-

рифицированные и этерифицированные жирные кислоты, глицерин и сквален. Содержание сквалена и холестерина достигает 10—20% (A. Jarret, 1973). Более детальную характеристику состава липидов поверхностной жировой пленки, например эпидермиса кожи лба у мальчиков 12—15 лет, приводят M. Gloor, H. Kohler (1977). В зависимости от способа снятия пленки в ней содержится 8,17—9,45% холестерина, 6,72—7,04% свободных жирных кислот, 48,75—49,42% триглицеридов, 24,33—24,69% эфиров воска и холестерина, 11,05—11,29% сквалена.

Главными источниками сквалена, по мнению W. Montagna и W. C. Lobitz (1964), являются эпидермальные клетки, так как экскрет сальных желез не содержит сквален в количествах, доступных определению.

Липидные компоненты пленки образуются в основном за счет сальных желез, продукта экскреции потовых желез, а также в результате процесса ороговения (S. Rothman, 1954; W. Montagna, W. C. Lobitz, 1964). Количественная характеристика жировых веществ, входящих в состав поверхностной пленки эпидермиса, имеет индивидуальные, половые и возрастные особенности. Она может изменяться также в результате воздействия липолитических ферментов бактерий и грибов, солнечной инсоляции и липаз кожи. Наличие неэтерифицированных жирных кислот может быть как результатом секреции желез кожи, так и продуктом гидролиза этерифицированных жирных кислот или фосфолипидов. S. Rothman (1954), ссылаясь на данные литературы, указывает, что низкомолекулярные свободные жирные кислоты, содержащиеся на поверхности эпидермиса человека, могут оказывать подавляющее действие на рост находящейся здесь патогенной флоры и играют роль «собственных стерилизаторов».

По данным A. M. Kligman (1969), у взрослых на большей части тела толщина рогового слоя составляет $\frac{1}{10}$ всего поперечника эпидермиса и равняется 13—15 мкм. На животе его толщина колеблется в пределах 11—14 мкм, на спине несколько меньше, а в области промежности составляет 9 мкм. Наибольшей толщины — до 600 мкм и более — он достигает в эпидермисе ладоней и подошвы в области мозолистых подушечек. В складках ладони его толщина значительно меньше.

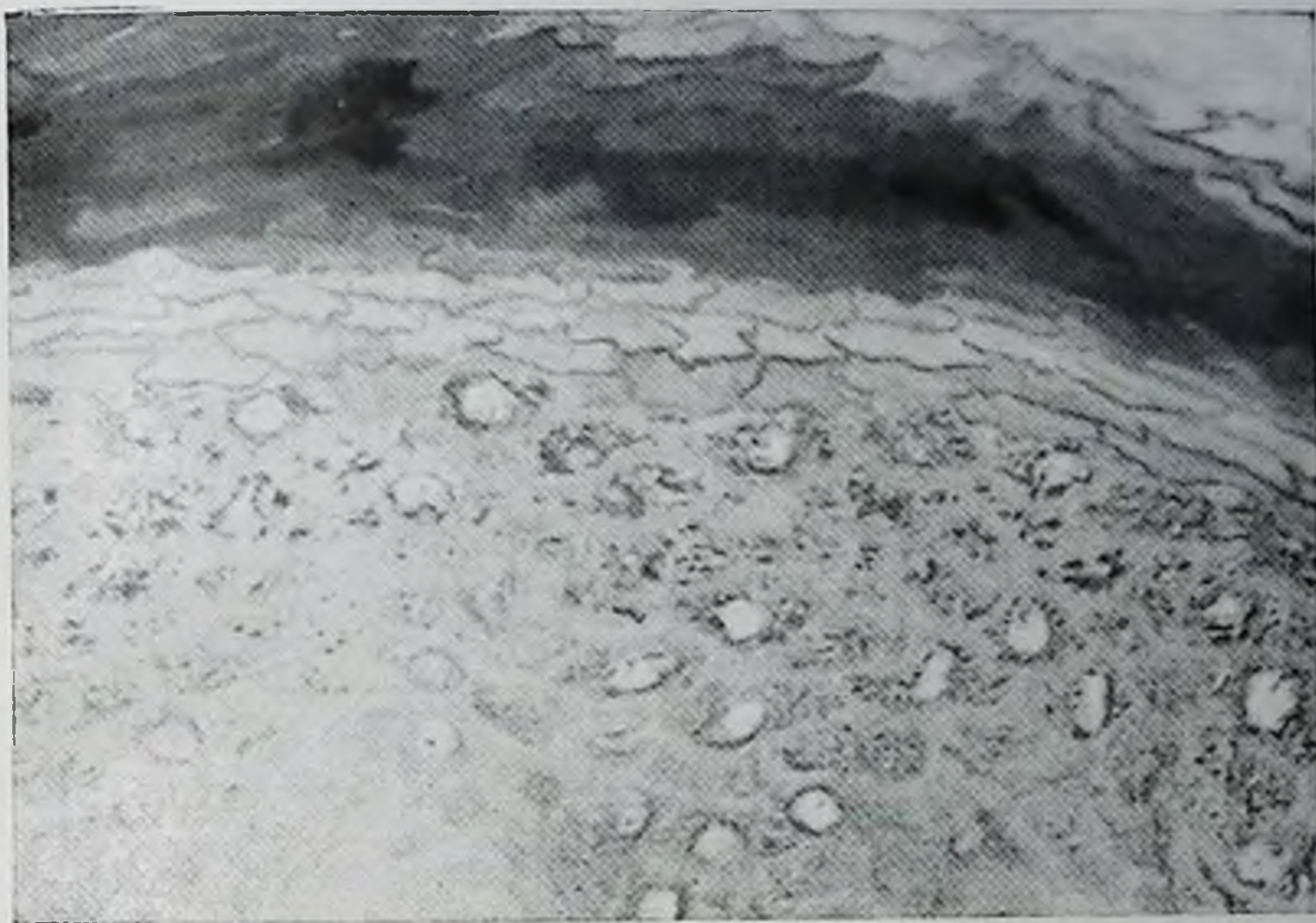


Рис. 13. Эпидермис ладони. Роговые чешуйки имеют характерные зубчатые границы и плотно прилежат друг к другу. Полутонкий срез. Окраска фукселином. Ок. 8, об. 40.

По данным других авторов, колебания толщины рогового слоя более значительны. В среднем принимается, что в одних областях соотношение толщина рогового и остальных слоев эпидермиса может составлять 1:3, а в других (подошва) — 3:1 и более. На ладони это соотношение обычно 2:1. У мужчин толщина рогового слоя больше, чем у женщин. С возрастом она уменьшается. В местах с утолщенным эпидермисом поперечник отдельных чешуек также возрастает и может достигать 0,3—0,6 мкм. Роговые чешуйки здесь прочно связаны и тесно прилегают друг к другу (рис. 13).

Характерной особенностью рогового слоя эпидермиса подошвы, помимо его наибольшей толщины, является неоднородность строения, особенно заметная на неокрашенных замороженных срезах. Это проявляется в строгом чередовании относительно светлых и узких зон с более широкими и темными зонами. Светлые зоны образованы плотно прилегающими чешуйками и соответствуют бороздкам эпидермиса. В темной зоне, расположенной над эпидермальными валиками, отчетливо

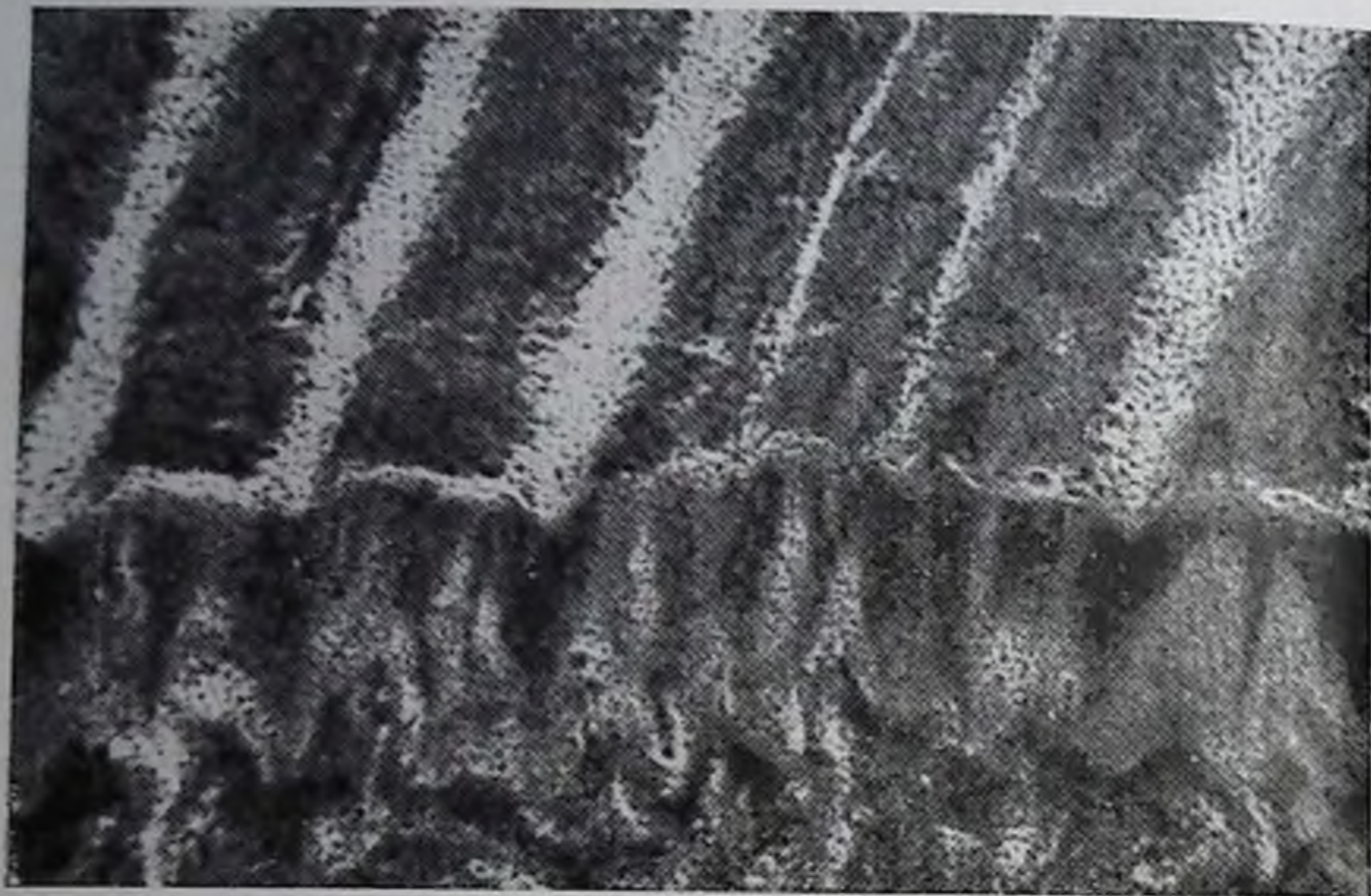


Рис. 14. Эпидермис подошвы. В роговом слое отчетливое чередование темных зон, соответствующих эпидермальным валикам, с более узкими и светлыми бороздками. Неокрашенный срез. Ок. 2,5, об. 10.

выражена слоистость, обусловленная менее плотной упаковкой чешуек (рис. 14). На остальных участках тела, по данным К. А. Holbrook, G. F. Odland (1974), толщина рогового слоя пропорциональна количеству рядов клеток подлежащих слоев. Количество рядов чешуек рогового слоя более вариабельно у мужчин, чем у женщин, у которых, например, оно не обнаруживает заметных различий на спине и животе. Роговые чешуйки в нижних и средних отделах «толстого» эпидермиса плотно прилежат друг к другу, имеют вытянутую параллельно поверхности форму, зубчатые границы, с помощью которых они соединяются друг с другом (см. рис. 13). В поверхностных зонах эта связь нарушается, чешуйки располагаются рыхло и легко слущиваются. В «тонком» эпидермисе взаимосвязь между чешуйками значительно слабее и на гистологических препаратах роговой слой обычно находится в состоянии сильного расслоения (см. рис. 12). Наши наблюдения показывают, что ведущий фактор в возникновении этого явления — набухание рогового слоя при обычной формалиновой фиксации. Последующее спиртовое обезвожива-

ние при приготовлении препарата вызывает заметное уменьшение объема роговых чешуек и нарушение их взаимосвязи. В нефиксированных срезах роговой слой обычно имеет гомогенную структуру. Следует также отметить, что для полноценной фиксации рогового слоя формальдегидом требуется больше времени, чем для росткового слоя и коллагеновых структур дермы.

Как уже указывалось, роговой слой играет ведущую роль в осуществлении барьерных функций эпидермиса. Он не переваривается под действием трипсина и пепсина и способен легко набухать в водной, слабнокислой и слабощелочной средах, что, по-видимому, способствует уменьшению его проницаемости. Роговые чешуйки и их содержимое не разрушаются при воздействии слабых растворов кислот, щелочей и других агрессивных веществ. Роговой слой структурно и функционально тесно связан с подлежащими слоями эпидермиса. Экспериментальное удаление этого слоя нарушает взаимосвязь между подлежащими клетками росткового слоя и сопровождается утратой связи десмосом с прикрепляющимися к ним пучками тонофибрилл, которые перемещаются в околоядерную зону. При расхождении плазмолемм десмосомы не расщепляются на две половины, а остаются на поверхности одной из клеток, плазмолемма же другой клетки разрывается. Оставшаяся десмосома инвагинируется и подвергается своеобразному пиноцитозу (J. Mishima, H. Pinkus, 1968). На поверхности оставшихся плазмолемм появляются микроворсинки, что напоминает возврат к эмбриональному типу строения. Роговой слой восстанавливается через 72 ч.

Удаление рогового слоя вызывает также увеличение митотической активности базальных клеток и скорости дифференцировки (C. S. Potten, T. D. Allen, 1975, и др.).

В эпидермисе кожи ладони и подошвы стопы, а также на их тыльной поверхности, на границе с зернистым слоем выделяется узкая, интенсивно окрашиваемая полоска, обозначаемая как блестящий слой, клетки которого содержат элеидин. На остальном протяжении кожного покрова этот слой слабо выражен или практически не выявляется.

Зернистый слой эпидермиса обычно состоит из 1—2 рядов клеток, а иногда определяется с трудом. На коже ладони и стопы он может достигать 3—4 рядов. Клетки и их ядра имеют преимущественно овальную

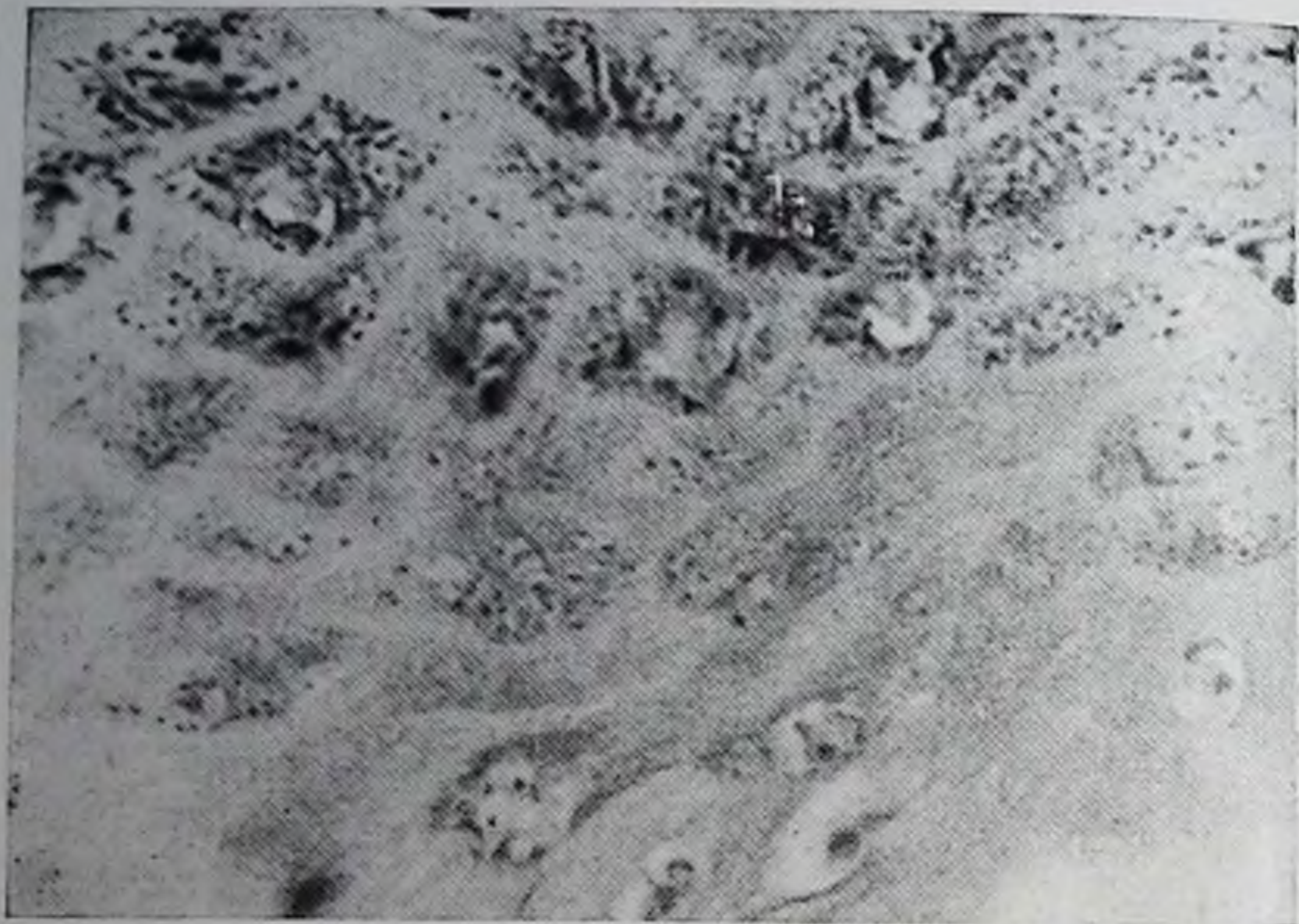


Рис. 15. Эпидермис ладони. Клетки зернистого слоя содержат значительное количество гранул кератогиалина. Полутонкий срез, окраска фукселином. Ок. 8, об. 100.

или веретенообразную форму и вытянуты параллельно поверхности эпидермиса. В нижних рядах зернистого слоя преобладает овальная форма ядер. Они окрашиваются диффузно и в некоторых из них содержится ядрышко. На границе с роговым слоем ядра имеют в основном веретеновидную форму, размеры их уменьшены. Они интенсивно окрашиваются и их внутренняя структура практически не различима. В ряде клеток этой зоны ядра имеют угловатую или серповидную форму и часто совсем отсутствуют.

Границы между зернистыми клетками определяются с трудом. Межклеточные промежутки не различимы. В цитоплазме преимущественно вблизи ядра, хорошо заметны темно окрашенные гранулы различной формы и размеров — зерна кератогиалина. Количество их значительно варьирует в различных областях кожного покрова, достигая максимума в зернистом слое эпидермиса подошвы и ладони (рис. 15).

Шиповидный слой состоит из многих рядов клеток, число которых на подошве может достигать 10—12.

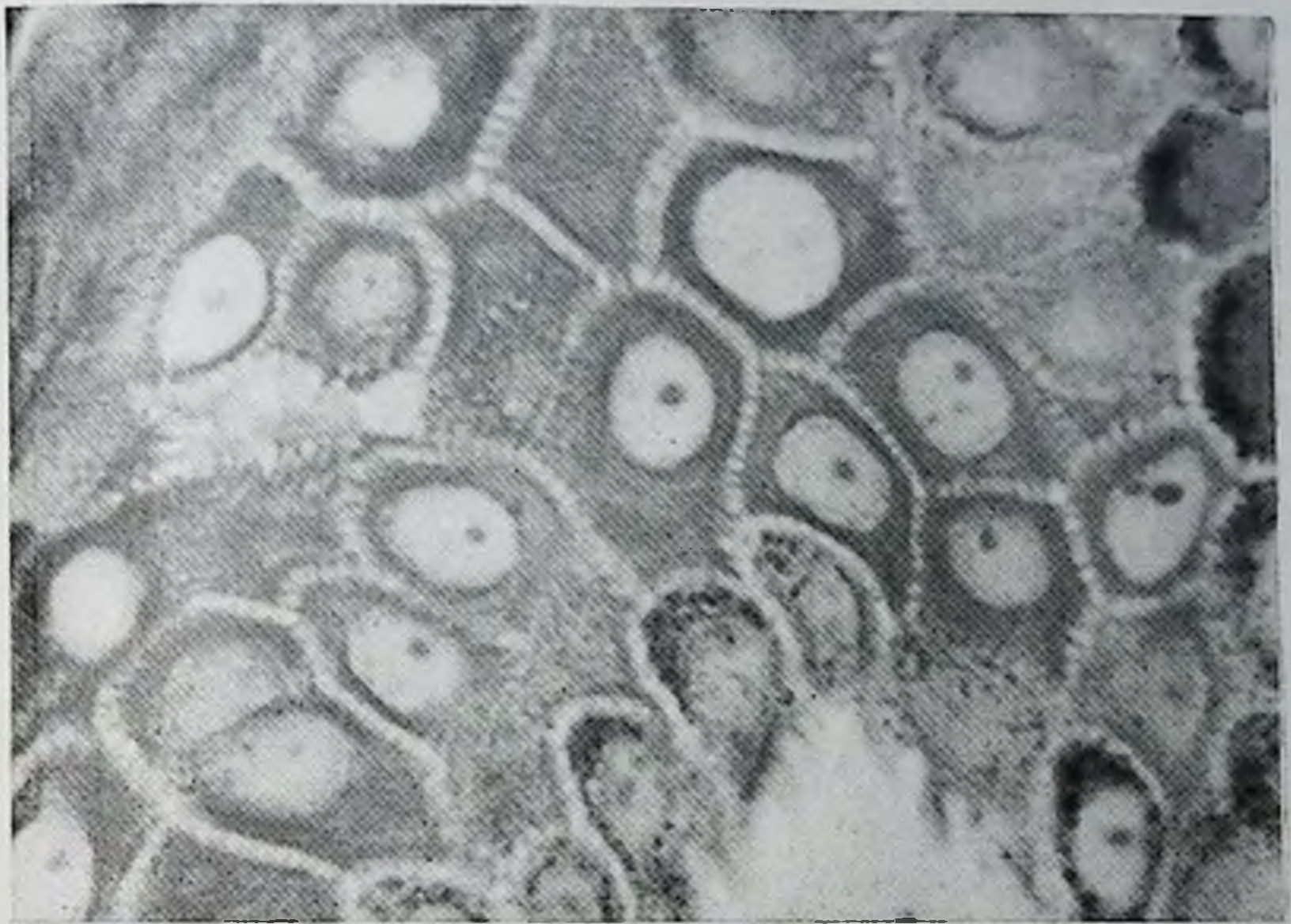


Рис. 16. Эпидермис кожи живота. Отчетливо выражены светлые межклеточные промежутки с многочисленными межклеточными мостиками, разделяющие клетки шиповидного и базального слоя. Полутонкий срез, окраска толудиновым синим. Ок. 8, об. 100.

Клетки имеют полигональную форму, разделены довольно широкими (до 1,5 мкм) межклеточными промежутками, особенно хорошо различимыми в средних и верхних отделах, и соединяются друг с другом с помощью значительного количества межклеточных мостиков (рис. 16). С уменьшением количества рядов клеток межклеточные промежутки и мостики становятся менее различимыми. Наиболее отчетливо они выражены в местах с утолщенным эпидермисом.

Ядро имеет правильную округлую или слегка овальную форму, часто содержит одно или два ядрышка и занимает значительный объем цитоплазмы. В глубоких отделах шиповидного слоя объем клеточных ядер несколько меньше, а их плотность выше. Хроматин нуклеоплазмы в виде довольно крупных глыбок располагается преимущественно по периферии ядра. Центральная зона более светлая и содержит немногочисленные мелкие глыбки хроматина. В некоторых ядрах ядрышко может вплотную примыкать к ядерной мембране.

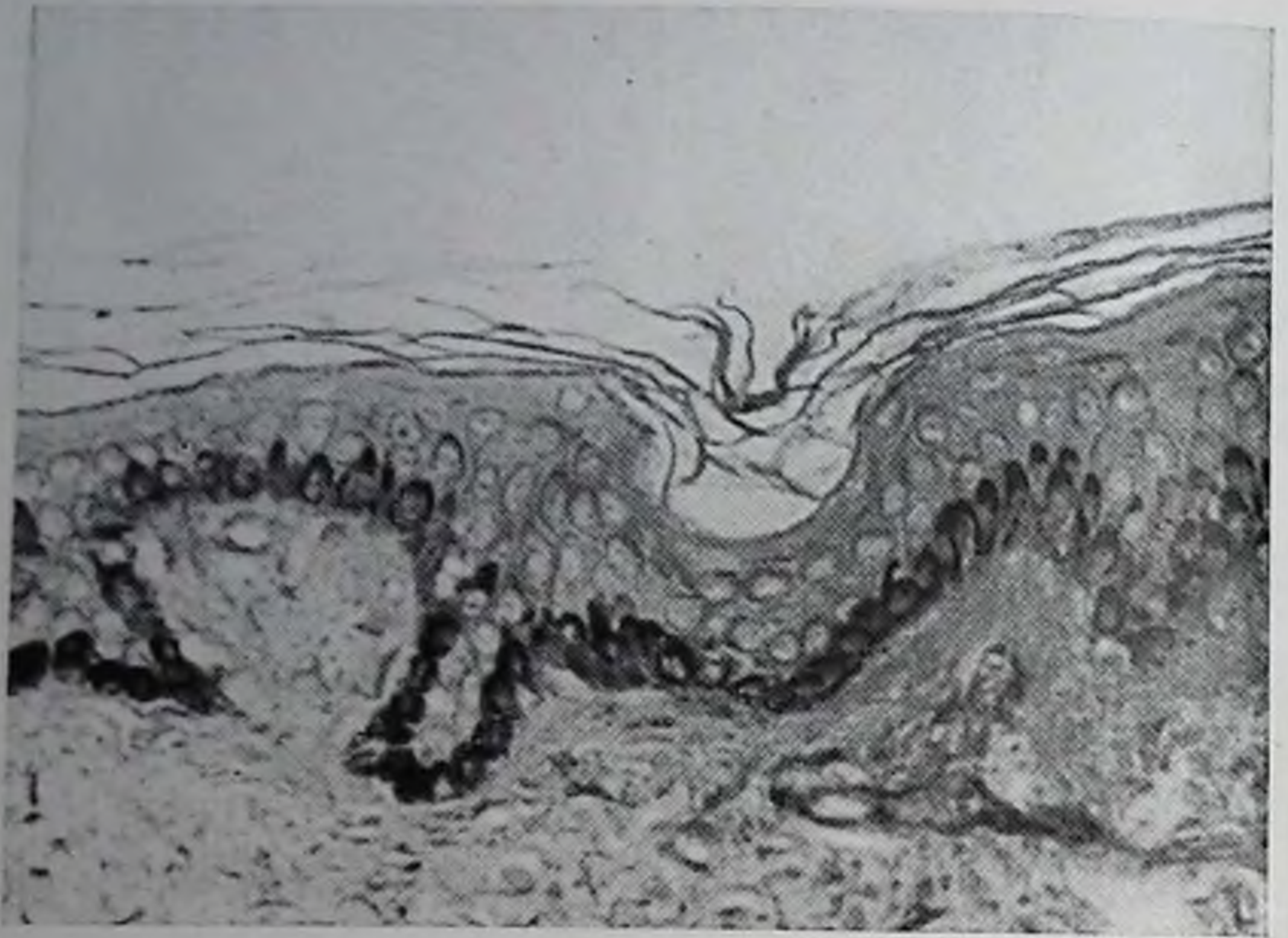


Рис. 17. Эпидермис кожи спины. Клетки базального слоя содержат значительное количество меланинового пигмента, располагающегося преимущественно над ядром. Окраска по Массону — Фонтану.
Ок. 8, об. 25.

Другие цитоплазматические элементы при обычных методах окраски практически не различимы.

Базальный слой представлен одним рядом клеток овальной или цилиндрической формы, которые располагаются под прямым углом к подлежащей дерме. Межклеточные промежутки достаточно четко обозначены, количество мостиков уменьшено. Ядра клеток этого слоя отличаются меньшими размерами, располагаются центрально и занимают большую площадь цитоплазмы. Хроматин в них имеет мелкоглыбчатое строение, равномерно распределен по нуклеоплазме, которая содержит также одно—два ядрышка, располагающихся ацентрично. Ядерная оболочка часто имеет неровные контуры. Цитоплазма в виде относительно узкого ободка вокруг ядра содержит различное количество меланиновых гранул размерами 0,7—1,4 мкм, часто сконцентрированных над апикальной частью ядра или вокруг него (рис. 17). В гиперпигментированных областях эпидермиса меланиновые гранулы определяются в цитоплазме всех кле-

ток росткового слоя, а в эпидермисе подошвы и ладони они отсутствуют.

Среди обычных базальных клеток, именуемых также кератиноцитами, располагаются меланоциты, клетки Лангерганса и Меркеля, имеющие прозрачную цитоплазму, отростчатую форму и плотное округлое ядро с неровными контурами.

При обычных методах окраски меланоциты отличаются от соседних кератиноцитов светлой цитоплазмой, в связи с чем Р. Masson (1948) обозначил их как «светлые клетки». Они хорошо импрегнируются нитратом серебра по Массону—Фонтану, а также феррицианидом калия по Лилли. Эти реакции, однако, не являются строго специфичными (В. И. Семкин, И. Н. Михайлов, 1978).

Цитоплазма меланоцитов характеризуется высоким содержанием гранул меланина. По количеству меланоцитов и меланиновых гранул базальный слой эпидермиса имеет значительные топографические различия.

Клетки Лангерганса можно дифференцировать путем импрегнации хлорным золотом.

При обычных методах окраски особых структурных образований, отделяющих эпидермис от дермы, не удается обнаружить. Сосочки дермы различных размеров входят в толщу эпидермиса, и при больших увеличениях можно заметить пучки соединительнотканых фибрилл, проникающих на небольшую глубину между соседними базальными клетками. Методы серебрения выявляют в этой зоне сплетение аргирофильных волокон, толщина которого и ориентация составляющих его элементов имеют выраженные топографические различия (И. Н. Михайлов, Е. В. Виноградова, 1976; Е. В. Виноградова, 1976).

Над дермальными сосочками, особенно при их глубоко проникновении, толщина эпидермиса заметно уменьшена, в основном за счет сокращения количества рядов в шиповидном слое. R. A. Ellis (1961) считает, что в областях кожи с подчеркнuto неровным рельефом пограничной зоны между эпидермисом и дермой усилен метаболизм и пролиферативная активность базальных клеток, прочнее взаимосвязь эпидермиса с дермой. Характерно, что в этих областях сеть капилляров как в количественном отношении, так и по степени их разветвленности значительно выше, чем в участках с тон-

ким эпидермисом и относительно ровной эпидермально-дермальной границей (G. Moretti et al., 1959; R. A. Ellis, 1961). Однако эта закономерность не абсолютна. Например, в коже лба, где толщина эпидермиса 45—65 мкм, количество капиллярных петель на 1 мм² достигает 157, а на носу с толщиной эпидермиса около 75 мкм количество петель составляет лишь 100 на 1 мм² (G. Moretti et al., 1959). С возрастом дермо-эпидермальная пограничная зона выравнивается, что сопровождается уменьшением количества и понижением высоты капиллярных петель.

Субэпидермальное сплетение повторяет контуры эпидермальных гребешков. Е. В. Виноградова (1976) показала, что толщина его колеблется у человека от 0,6 до 8 мкм. Так, в коже наружной поверхности плеча она составляет 5—7 мкм, внутренней 2—3 мкм, в коже ладони и подошвы 5—8 мкм. Следует подчеркнуть, что значительные колебания толщины сплетения могут наблюдаться даже в пределах одного среза. Они определяются степенью развития и количеством эпидермальных гребешков и микровыростов цитоплазмы базальных клеток, первые признаки появления которых отмечаются в коже новорожденных. Наиболее сложного строения достигает субэпидермальное сплетение в эпидермисе подошвы, ладони и спины ввиду наличия здесь значительного количества крупных эпидермальных гребешков, множества микровыростов цитоплазмы базальных клеток шириной 1,5—2 мкм.

Уменьшение с возрастом толщины эпидермиса происходит, по нашим данным, в основном за счет снижения числа рядов клеток, уменьшения их объема и сглаживания эпидермальных сосочков. Эти изменения особенно выражены в старческом возрасте, сохраняют половые различия и топографически неоднородны.

Изменения микроструктуры эпидермиса человека при растяжении кожи

В процессе жизнедеятельности кожа человека и в первую очередь ее наружная составная часть — эпидермис подвергаются постоянным механическим воздействиям в виде растяжения и сдавливания. Особенно значительным нагрузкам подвергается кожа ладоней, живота, шеи, спины и т. д. После снятия нагрузки, которая

в ряде случаев может достигать большой величины, кожа полностью восстанавливает свой объем, не обнаруживая заметных повреждений. Лишь при очень больших нагрузках могут возникать наружные и внутренние разрывы, локальные отслоения эпидермиса при трении, особенно на ладонях и подошве, и т. д.

Е. В. Виноградова (1976) исследовала микроскопические изменения, возникающие в коже различных топографоанатомических областей тела человека при однократном ручном максимальном растяжении в поперечном и продольном по отношению к оси тела направлениях. Было установлено, что наряду со значительными изменениями архитектоники соединительнотканного каркаса дермы отчетливо изменяется структура эпидермиса. Толщина его уменьшается, микрорельеф резко сглаживается, поверхностные бороздки, за исключением наиболее глубоких, и валики становятся практически неразличимыми. Эпидермальные клетки росткового слоя и их ядра приобретают веретеновидную форму и вытягиваются параллельно поверхности эпидермиса (рис. 18). Вокруг ядер возникают значительные по размерам вакуоли, резко уменьшается ширина межклеточных промежутков. Растяжение кожи, по-видимому, вызывает существенные нарушения и в соединении роговых чешуек, так как роговой слой находится в состоянии сильного расслоения и на многих участках полностью отслоен. Субэпидермальное сплетение приобретает вид однородной массы.

Все указанные изменения носят мозаичный характер. Степень изменения микроструктуры эпидермиса в первую очередь определяется характером коллагеновой вязи подлежащей дермы. В одних областях, которые физиологически приспособлены к растяжению, например коже живота, особенности архитектоники коллагенового и эластического каркаса позволяют дерме легко растягиваться с уменьшением толщины, вызывая сглаживание рельефа эпидермиса, существенно не влияя на его внутреннее строение. Этому также способствуют своеобразный поверхностный рельеф эпидермиса, обилие глубоких бороздок и высоких дермальных сосочков. В других областях, например в коже спины, прочная коллагеновая вязь с множеством замковых соединений затрудняет растяжимость кожи и предохраняет тем самым эпидермис от перерастяжения.

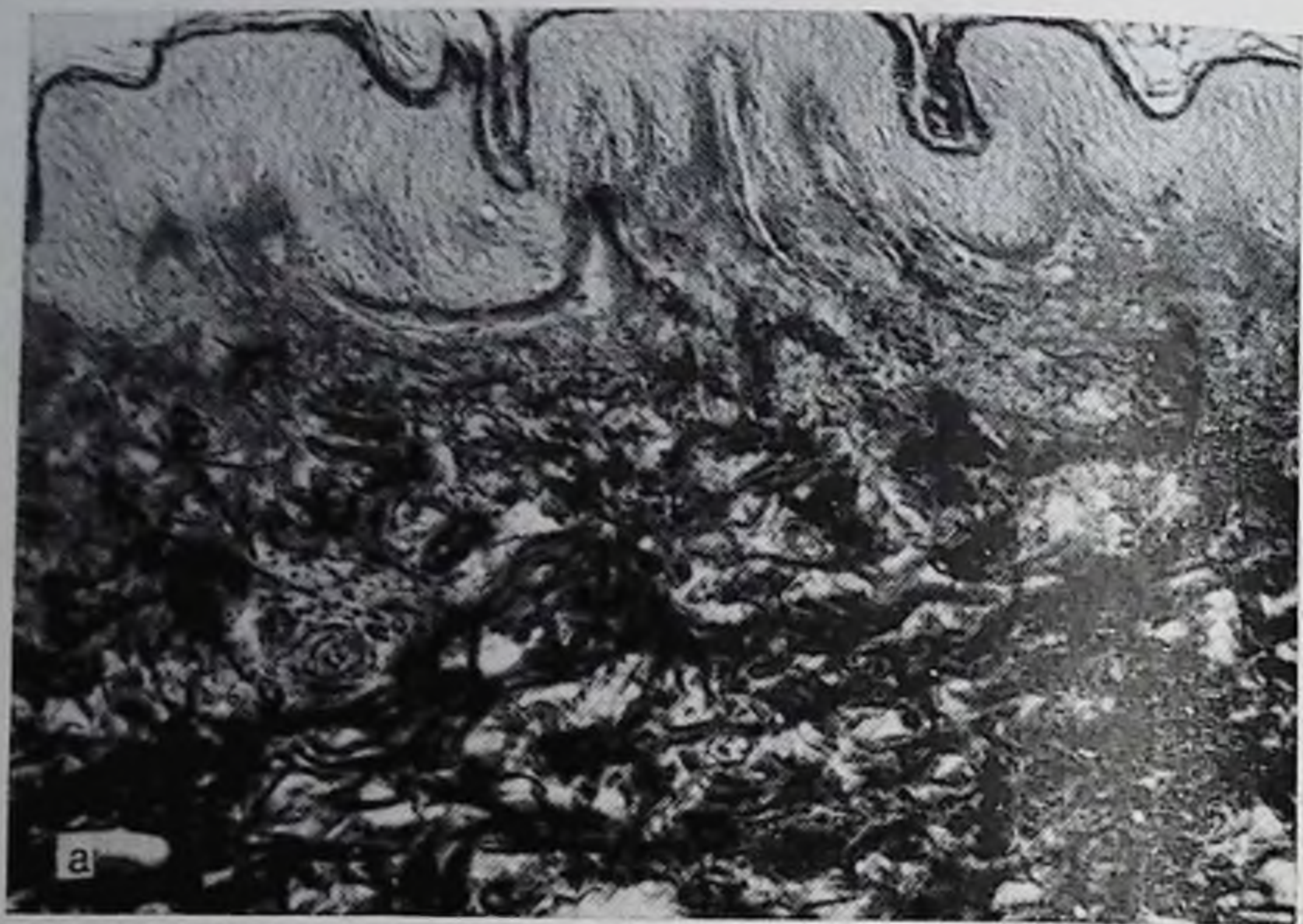


Рис. 18. Характерный рельеф эпидермиса кожи груди мужчины в норме (а) и при растяжении в продольном направлении по отношению к оси тела (б). Наружный и внутренний рельеф эпидермиса резко сглажен, клетки и ядра вытянуты параллельно поверхности, субэпидермальное сплетение представлено в виде прямой ровной линии. Окраска азаном. Ок. 8, об. 10.

При растяжении, когда в дерме наряду с изменением вязи появляются разрывы коллагеновых и эластических компонентов, возникают локальные нарушения целостности эпидермиса.

Степень изменения эпидермиса кожи живота мало зависит от направления силы растяжения по отношению к оси тела. Все же при растяжении в поперечном направлении изменения более выражены, носят тотальный характер и при перерастяжении, например при беременности, могут приводить к разрывам волокнистых элементов с последующим рубцеванием и возникновением *striae gravidarum*. В других областях направление силы растяжения или не имеет практически никакого значения (кожа спины), или вызывает более значительные изменения при продольном растяжении (например, кожа груди).

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ КЛЕТОК РАЗЛИЧНЫХ СЛОЕВ ЭПИДЕРМИСА

Электронно-микроскопические исследования эпидермиса различных областей тела подтверждают его деление на отдельные слои. Исключение составляет блестящий слой, клетки которого не имеют специфической ультраструктурной организации.

Роговые чешуйки

Структурной единицей рогового слоя является роговая чешуйка. Часто употребляемое определение «роговая клетка», по-видимому, неправомерно ввиду отсутствия в ней процессов обмена, клеточных органонидов и ядра. Название «чешуйка» более правильно, и этого обозначения мы будем придерживаться в дальнейшем.

Роговые чешуйки располагаются в несколько рядов, количество которых имеет выраженные топографоанатомические различия (рис. 19).

Чешуйки соединяются друг с другом с помощью взаимопроникающих выростов оболочки, особенно глубоких на боковых сторонах, и ороговевших десмосом, количество которых между соседними чешуйками уменьшена по сравнению с зернистым и особенно шиповидным слоем. Каждая роговая чешуйка обладает протяженностью до 10 мкм и более, а ее толщина колеблется в пределах от 70—100 нм до 1 мкм и более. Снаружи она окружена электронно-плотной однослойной оболочкой толщиной 12—15 нм, а внутри заполнена кератиновыми фибриллами диаметром 7—8 нм, разделенными электронно-плотным аморфным материалом (рис. 20) в соотношении 1:1 (А. Г. Matoltsy, 1975). Большинство фибрилл лежит в одной плоскости и ориентировано по длине чешуйки. Другие располагаются к ним под прямым углом или тангенциально. Обычно фибриллы тесно прилежат друг к другу и заполняют все внутреннее пространство роговой чешуйки. В чешуйках, граничащих с зернистым слоем, кератиновые фибриллы могут располагаться бо-



Рис. 19. Тонкие и извилистые роговые чешуйки располагаются в несколько рядов, отличаются по своей плотности и резко отграничены от зернистой клетки с мало измененным по структуре ядром. $\times 8400$.

лее рыхло и образуют отдельные сгущения, разделенные светлыми промежутками. Другие чешуйки более полно и плотно заполнены фибриллами (рис. 21). Эти чешуйки J. Vgody (1972) обозначает как А-тип, а предыдущие — как Б-тип. Чешуйки с рыхлым расположением кератиновых фибрилл в участках эпидермиса с хорошо развитым роговым слоем формируют особую зону, состоящую из одного-трех рядов. По своему объему они больше, чем вышележащие. В отдельных чешуйках, непосредственно примыкающих к зернистым клеткам, наряду с пучками кератиновых фибрилл иногда может содержаться значительное количество тонофибрилляр-



Рис. 20. Кератиновые фибриллы и окружающий их аморфный материал роговой чешуйки. X 90 500.

но-кератогиалиновых комплексов и единичные остатки митохондрий без внутренней структуры. J. Brody (1959) обозначает их как T-клетки. По своей микроскопической локализации эта зона соответствует блестящему слою.

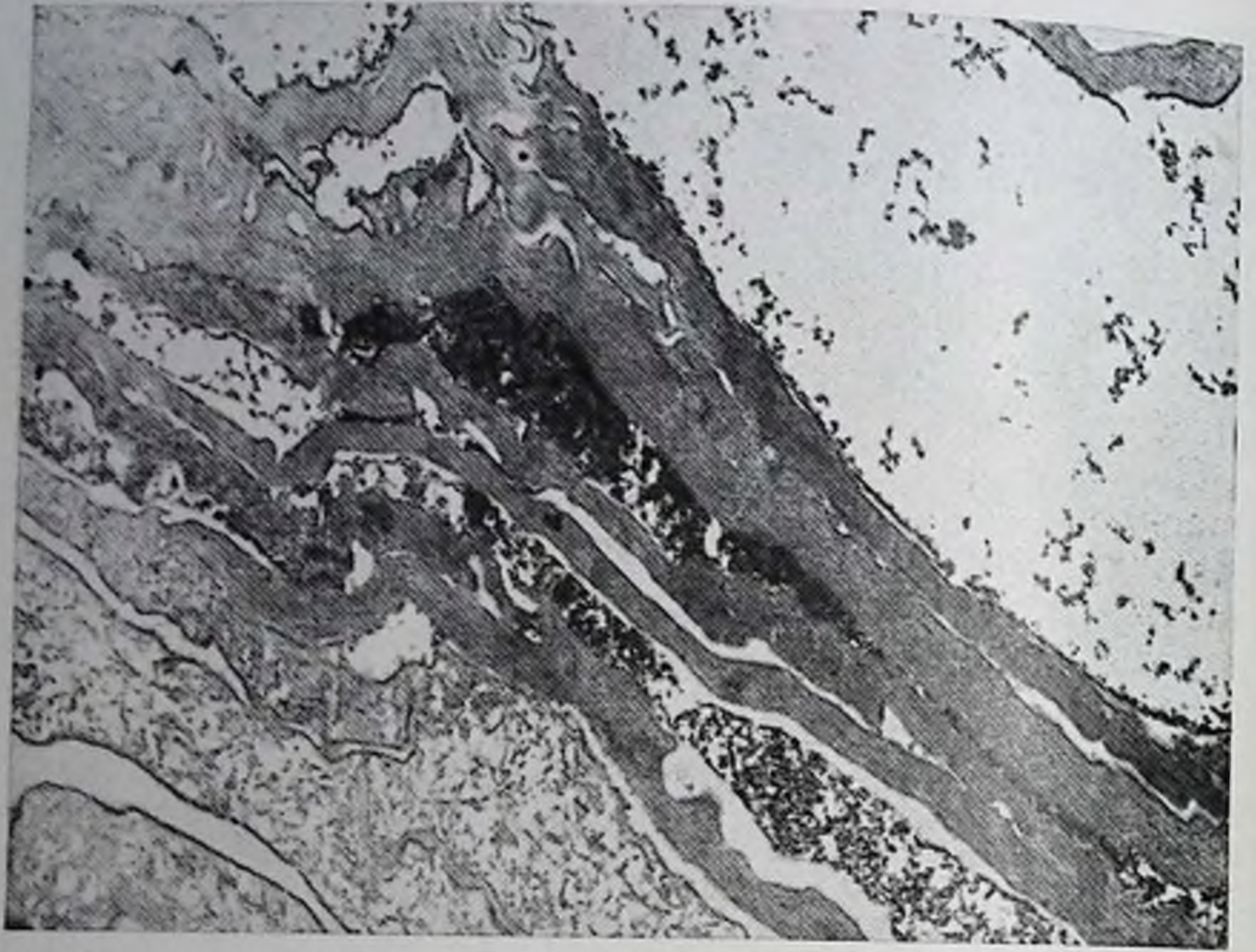
В промежутках между чешуйками довольно часто содержится электронно-плотное мелкозернистое или гомогенное вещество (рис. 21), очевидно, гликолипидной природы — цементирующая субстанция по P. Fleisch (1962).

Положительное диффузное окрашивание рутением красным кератиновых фибрилл, плазмолеммы и ороговевших десмосом свидетельствует о наличии в них полисахаридов (рис. 22). Роговые чешуйки дают также положительную реакцию с коллоидным железом (рис. 23).

Зернистые клетки

Клетки зернистого слоя имеют вытянутую форму и ограничены четко выраженной клеточной оболочкой толщиной 10—12 нм. Контуры ее относительно более ровные по верхней и нижней поверхности клетки и содержат немногочисленные и неглубокие взаимопроникающие выросты. На боковых поверхностях плазмолемма часто имеет довольно глубокие зубчатые контуры. Ширина межклеточного пространства составляет в среднем 20—30 нм.

Ядра клеток зернистого слоя отличаются заметным полиморфизмом. Одни имеют округлую или овальную форму, а другие вытянуты параллельно поверхности эпидермиса. Ядерная мембрана хорошо очерчена, однослойна и обладает на большом протяжении ровными контурами с немногочисленными выпячиваниями. У части ядер объем по сравнению с таковым клеток шиповидного слоя почти неизменен, у других он заметно уменьшен. Перинуклеарное пространство не определяется (рис. 24). Нуклеоплазма в центре ядер часто выглядит разреженной. Нуклеопротейидные гранулы хорошо различимы, особенно вблизи ядерной мембраны, а количество волокнистых элементов значительно уменьшено. У большинства ядер ядрышко отсутствует. Полюса отдельных ядер имеют особенно неровные контуры, и часто кнаружи от ядерной мембраны располагаются скопления свободно лежащих гранул, соответствующих по своим размерам и форме нуклеопротейидным



21



22



23

Рис. 21. Роговые чешуйки с плотным и рыхлым расположением кератиновых фибрилл разделены широкими промежутками, содержащими мелкозернистый электронно-плотный материал, очевидно, гликолипидной природы. $\times 8400$.

Рис. 22. Полисахариды, выявляемые окраской рутением красным, в роговых чешуйках, в промежутках между ними и в области ороговевших десмосом. $\times 45\ 000$.

Рис. 23. Роговая чешуйка и кератогиалиновый комплекс зернистой клетки дают положительную реакцию на полисахариды при окраске коллоидным железом. $\times 45\ 000$.



Рис. 24. Ядро клетки зернистого слоя имеет небольшие размеры и очень неровные контуры. Красной гиперхроматоз. $\times 12\ 600$.

гранулам. Нередко такие скопления вплотную примыкают к зубчатым очертаниям полюса ядра и как бы дополняют его до прежней овальной формы. Иногда граница полюса ядра ранее округлой формы обозначена лишь цепочкой таких гранул. В некоторых клетках содержатся лишь остатки ядер. Площадь их значительно уменьшена, внутренняя структура уплотнена, а окружающая мембрана имеет особенно неровные контуры. Вокруг таких ядер свободно лежат в цитоплазме значительные по площади массы нуклеопротеидных гранул.



Рис. 25. Фрагмент зернистой клетки. Тонофибриллярно-кератогиалиновые комплексы окружены рибосомоподобными гранулами. Характерная структура митохондрий с просветленным матриксом и единичными кристами. $\times 52\,500$.



Рис. 26. Полисахариды, выявляемые с помощью окрашивания рутениевым красным, в области десмосом и пучков тонофибрилл. $\times 45\ 000$.

Количество митохондрий в клетках зернистого слоя относительно невелико. Они несколько меньше по размерам, чем в клетках нижележащих слоев. Митохондриальные мембраны хорошо контурированы. Матрикс светлый с немногочисленными кристами. Некоторые митохондрии выглядят оптически пустыми с 2—3 остатками крист.

Одной из характерных особенностей клеток зернистого слоя является наличие в них электронно-плотных кератогиалиновых масс, которые, по данным А. Ж. Р. Klein-Szanto (1977), занимают 5% объема цитоплазмы. Они дают положительную электронно-гистохимическую реакцию при окраске коллоидным железом и рутением красным, что свидетельствует о наличии в них полисахаридов. Наиболее часто кератогиалиновые массы покрывают сгущения пучков коротких тонофибрилл, образуя тонофибрилярно-кератогиалиновые комплексы. Массы кератогиалина, особенно на периферии комплек-



Рис. 27. Фрагмент клетки зернистого слоя с многочисленными кератиносомами (Кс) и лизосомой (Л) среди тонофибриллярно-кератогиалиновых комплексов (ТКК). $\times 27\ 000$.

са, обнаруживают мелкозернистую структуру и могут находиться в цитоплазме клеток вне заметной связи с тонофибриллами (рис. 25).

Вокруг тонофибриллярно-кератогиалиновых комплексов концентрируются нуклеопротеидные гранулы, рибосомы и митохондрии. Однако общее количество рибосом по сравнению с нижележащими клетками умень-



Рис. 28. Часть кератиносом (Кс) зернистой клетки расположена вблизи клеточной оболочки (КО) и выделяет здесь свое ламеллярное содержимое. X 65 000.



Рис. 29. Характерное внутреннее строение кератиносомы с параллельными высококонтрастными ламеллами, разделенными более светлыми промежутками. $\times 176\ 200$.

шено. Довольно часто отмечается структурная связь между нуклеопротеидными гранулами, выходящими из ядра, и тонофибрилярно-кератогиалиновыми комплексами. Характерно, что последние вблизи роговых чешуек имеют меньшую контрастность, чем в остальных участках клетки. К периферии от ядра лежат пучки тонофибрилл, не связанные с кератогиалином. Вблизи десмосом, граничащих с шиповидными клетками, они положительно окрашиваются рутением красным, что, по-видимому, свидетельствует о содержании в них полисахаридов (рис. 26).

Второй характерной особенностью зернистых клеток является присутствие в их цитоплазме особых структурных образований — кератиносом, или гранул Одланда. Они представляют собой электронно-плотные, округлой формы образования с ламеллярным содержимым, окруженным однослойной мембраной. Кератиносомы располагаются в центральных районах цитоплазмы

зернистых клеток и часто локализируются среди тонофибриллярно-кератогиалиновых комплексов, вблизи клеточной оболочки и в межклеточных промежутках, где могут выделять свое ламеллярное содержимое (рис. 27, 28). Они значительно меньше митохондрий и их размеры колеблются в пределах от 50—60 до 15—23 нм. Ламеллы толщиной около 5 нм разделены светлыми промежутками. Каждая ламелла ограничена контрастными четкими линиями, а ее содержимое более светлое (рис. 29).

Кроме указанных структур, в цитоплазме клеток этого слоя встречаются единичные расширенные каналцы гранулярного цитоплазматического ретикулума.

Наряду с описанным выше типичным строением зернистых клеток в этом слое иногда встречаются клетки, в которых содержатся только тонофибриллярно-кератогиалиновые комплексы и единичные митохондрии, определяемые лишь по сохранившейся наружной мембране.

В цитоплазме зернистых клеток обнаруживаются также немногочисленные лизосомы, имеющие типичную структуру и дающие положительную реакцию на кислую фосфатазу (В. И. Семкин, 1976) и арилсульфатазу (Olson et al., 1968).

Шиповидные клетки

Шиповидные клетки (шиповатые кератиноциты) имеют полигональную форму. Их плазмолемма толщиной 7—8 нм характеризуется очень неровными контурами и образует значительное количество глубоких и мелких выпячиваний (шипов), проникающих в соответствующие углубления соседних клеток (рис. 30). Здесь же располагаются многочисленные десмосомы. В плазмолемме можно различить три слоя: два более темных приблизительно по 2—2,5 нм, разделенных менее плотным промежутком в 2,5—3 нм. По характеру строения все три слоя являются мелкозернистыми.

Межклеточные промежутки в большинстве случаев имеют довольно постоянную ширину — около 12—15 нм и заполнены аморфным веществом, более электронноплотным, чем прилежащая цитоплазма. Во многих участках они образуют различные по размерам и форме расширения, в которых могут содержаться отростки

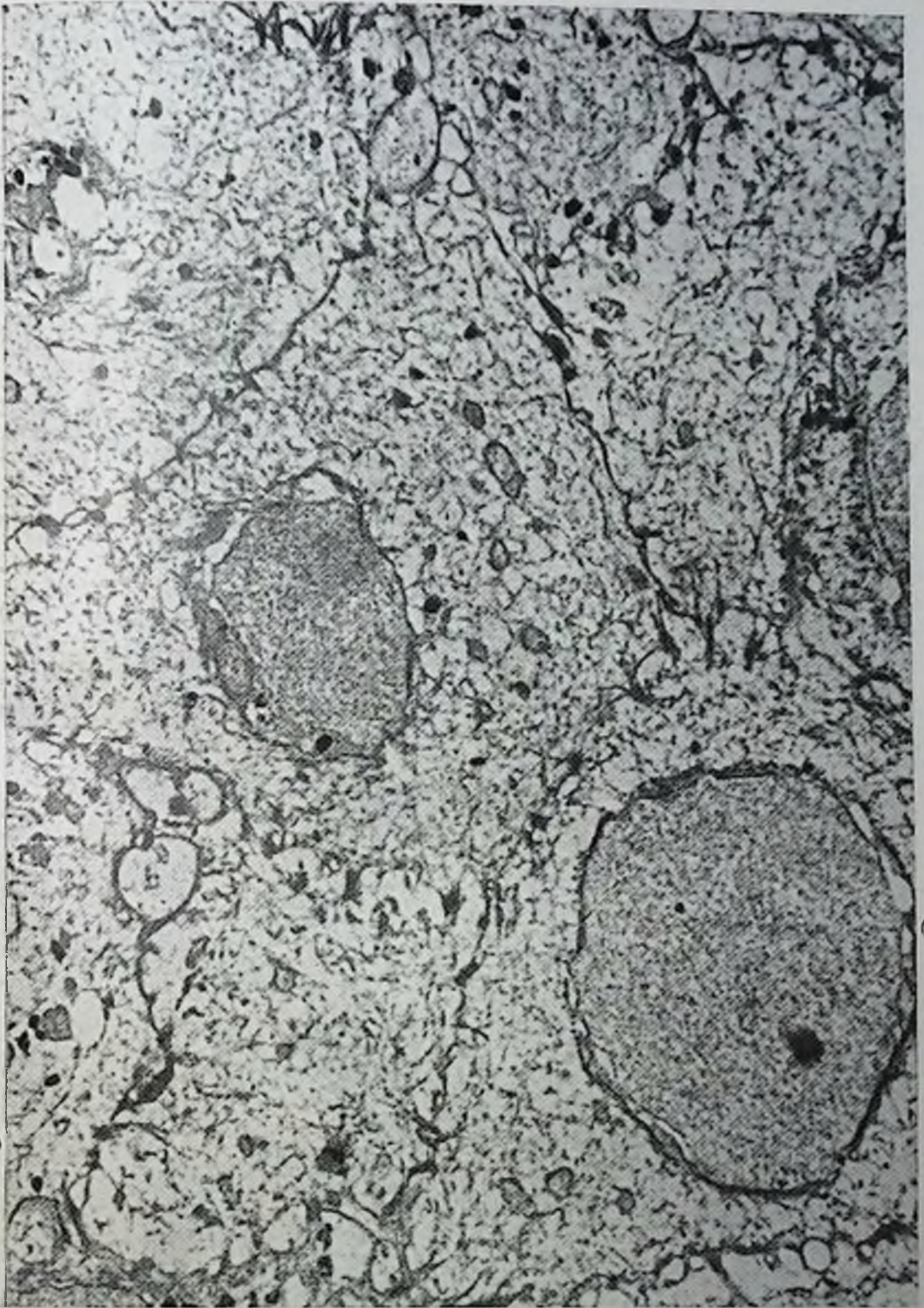


Рис. 30. Шиповидный слой эпидермиса. Различная форма и размеры ядер связаны с уровнем их поперечного среза. Плазмолеммы соседних клеток сливаются в сплошную неровную линию, разделяющую просветленные зоны эктоплазмы. $\times 7500$.



Рис. 31. Фрагмент клетки шиповидного слоя. В области гетеро(ГХ)- и эухроматина (ЭХ) нуклеоплазмы хорошо различимы гранулярный и филаментозный компоненты. Ядрышко четко оформлено. $\times 14\,300$.

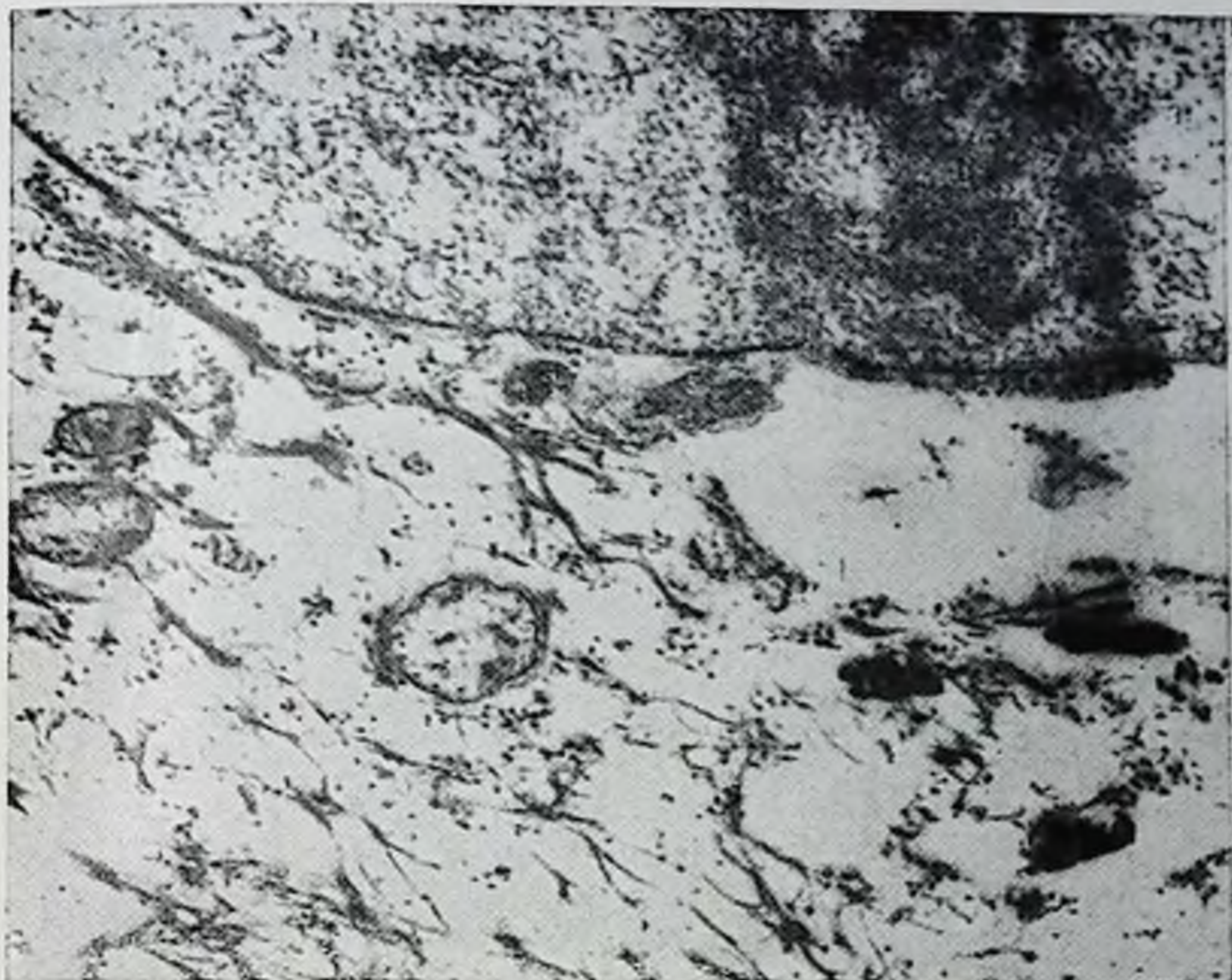


Рис. 32. Фрагмент клетки шиповидного слоя с краевым расположением ядрышка и частичным выходом его содержимого в цитоплазму. $\times 63\ 000$.

подлежащих клеток или ультравыросты цитоплазмы (микроворсинки).

Ядра шиповидных клеток округлой или слегка овальной формы окружены хорошо очерченной ядерной мембраной, обладающей обычно довольно ровными контурами с неглубокими и малочисленными бухтами. Узкое перинуклеарное пространство не всегда выражено, а иногда имеет локальные расширения. Единичные поры в ядерной мембране обнаруживаются в виде случайных находок.

Нуклеоплазма ядер состоит из нуклеопротеидных гранул размерами около 8 нм и фибриллярного материала, обычно равномерно распределенных по всему ядру. В центральных районах располагаются немногочисленные пери- и интерхроматиновые гранулы. Вблизи ядерной мембраны часто обнаруживается узкий пояс скопления нуклеопротеидных гранул и фибрилл (гетерохроматин). В центре ядра или эксцентрично от него содер-

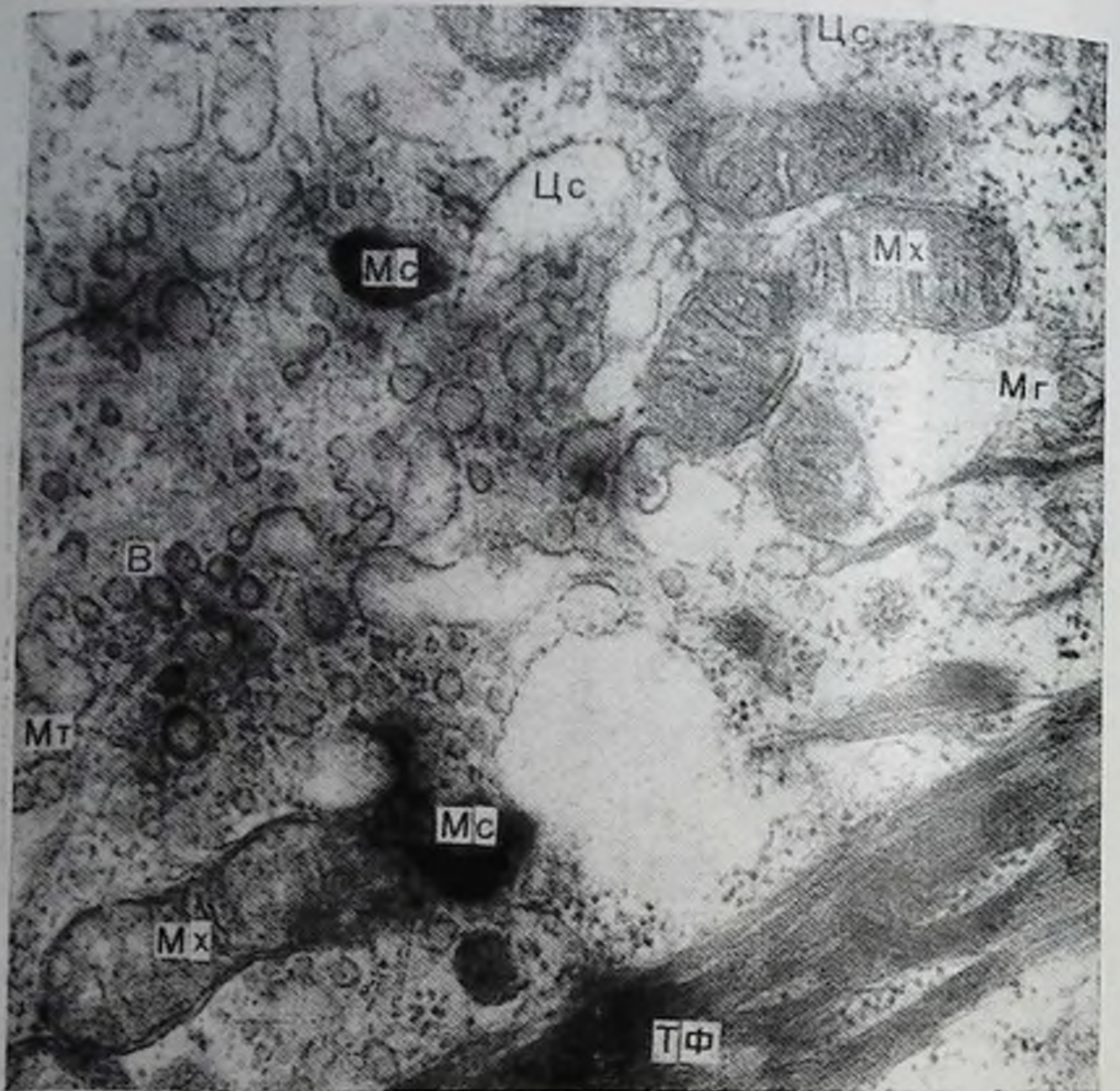


Рис. 33. Фрагмент шиповидной клетки. Скопление митохондрий (Мх) с хорошо различимой внутренней структурой, многочисленных везикул (В), поперечно перерезанных канальцев зернистой цитоплазматической сети (Цс) и немногочисленные микротрубочки (Мт) и меланосомы (Мс). $\times 53\,500$.

жится хорошо оформленное ядрышко (рис. 31) (иногда их бывает два или даже три). Оно обычно имеет неровные контуры, по строению преимущественно гранулярно и в отдельных случаях в нем различима нуклеолонема.

У некоторых ядер ядрышко тесно примыкает к ядерной мембране и отмечается выход его содержимого в цитоплазму (рис. 32). При этом ядерные мембраны сохраняют свою целостность.

Нуклеопротеидные структуры и ядерная мембрана окрашиваются рутением красным. Характерной особенностью ядер эпидермиса человека является высокое со-



Рис. 34. Тонифибриллярный каркас шиповидной клетки. Пучки тонифибрилл, соединяющие десмосомы плазмолеммы с фибриллярным перинуклеарным каркасом, обладают резко выраженной поперечной исчерченностью. $\times 53\ 500$.

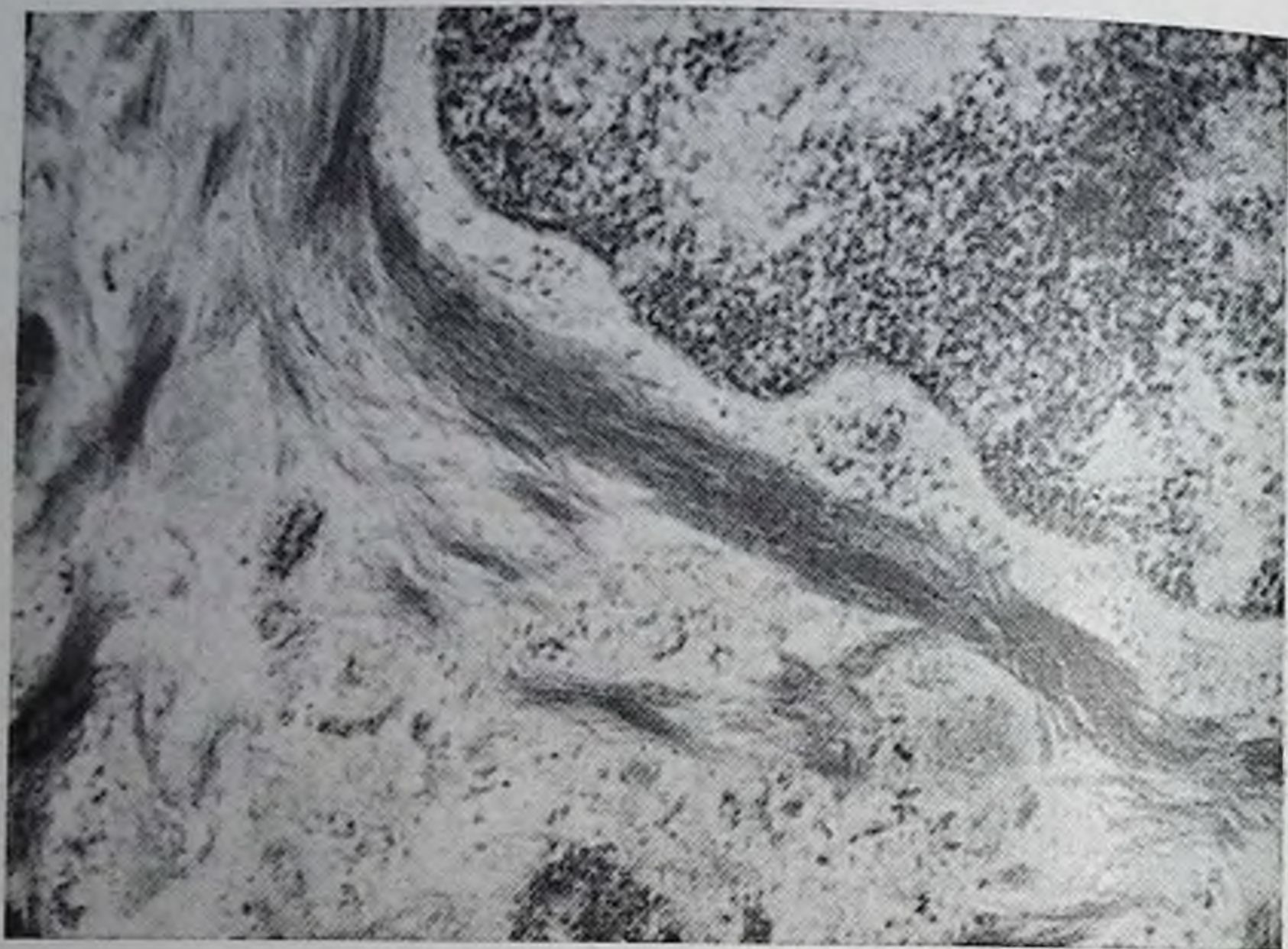


Рис. 35. Фрагмент клетки шиповидного слоя. Пучки фибрилл, окружающие ядро и дающие ответвления к десмосомам. $\times 63\ 000$.

держание в них нейтральных липидов, фосфатидилхолина и отсутствие гликофинголипидов (G. M. Gray, H. J. Jardley, 1975).

Количество митохондрий в цитоплазме клеток относительно невелико. Они имеют округлую или овальную форму и довольно плотный матрикс с немногочисленными кристами (рис. 33). Длина митохондрий колеблется в пределах от 0,3 до 0,8 мкм, а ширина — 0,15—0,25 мкм. Внутренняя и наружная митохондриальные мембраны хорошо выражены, их толщина составляет соответственно 7,5 и 5,5 нм. У части митохондрий центральная зона в той или иной степени разрежена и выглядит набухшей. Многие митохондрии располагаются вблизи ядра, в углублениях ядерной мембраны. Липидный состав митохондрий эпидермиса отличается высоким содержанием кардиолипина и низким — холестерина и сфингомиелина (G. M. Gray, H. J. Jardley, 1975).

Отличительной особенностью клеток этого слоя является наличие в цитоплазме хорошо развитого фибриллярного аппарата, представленного тонофибриллами и немногочисленными тонофиламентами. Тонофиб-



Рис. 36. Мощные пучки тонофибрилл, содержащие аморфное вещество, в шиповидных клетках эпидермиса подошвы. $\times 15\ 000$.

рииллы диаметром 7—10 нм характеризуются относительно высокой контрастностью и наличием в отдельных участках нерезко выраженной поперечной исчерченности за счет чередования темных и светлых зон (рис. 34). Они формируют пучки различной протяженности и толщины (25—150 нм), образующие концентрическое сгущение вокруг ядра (см. рис. 34, 35), от которого в свою очередь отходят пучки тонофибрилл, направляющиеся к плазмолемме и заканчивающиеся в



Рис. 37. Фрагмент клетки шиповидного слоя. Продольно перерезанные каналцы зернистой цитоплазматической сети, локализованные вблизи ядра. $\times 63\,500$.

области десмосом. Иногда удается установить наличие очень значительных по длине пучков тонофибрилл, которые соединяют десмосомы, расположенные почти на противоположных сторонах клетки (см. рис. 34). По ходу таких пучков от них отходят или в них вплетаются отдельные тонофибриллы или их тонкие пучки. Особой мощности достигают пучки тонофибрилл в шиповидных клетках эпидермиса подошвы стопы и ладони (рис. 36). Между тонофибриллами обычно определяется относительно низко электронно-плотное аморфное вещество.

Таким образом, тонофибриллы пронизывают весь объем клетки и образуют ее своеобразный внутренний каркас. В отдельных случаях вблизи ядерной мембраны определяются тонкие пучки тонофиламентов. Здесь же обычно имеются скопления гранул, соответствующих по размерам и форме рибосомам или нуклеопротеидным гранулам, и митохондрии.

Зернистая цитоплазматическая сеть слабо развита вблизи ядра, и в других участках цитоплазмы встреча-

ются единичные микротрубочки (см. рис. 33). Количество рибосом и полирибосом в шиповидных клетках относительно невелико. В некоторых клетках содержатся довольно крупные единичные липогранулы, окруженные однослойной мембраной, а также мембранные структуры, похожие на пластинчатый комплекс.

В цитоплазме клеток шиповидного слоя обнаруживаются многочисленные округлые везикулы различного диаметра, канальцы цитоплазматической сети, а также меланосомы и меланосомальные комплексы (рис. 37). Одни из них окружены мембраной, у других она отсутствует.

В шиповидных клетках, граничащих с зернистым слоем, содержится небольшое количество кератиносом, не имеющих избирательной локализации.

Базальные клетки

Кератиноциты, или базальные эпидермоциты, представляют основную массу клеток базального слоя. Они имеют округлую или овальную форму и несколько меньше по размерам, чем шиповидные клетки. В участках с утолщенным эпидермисом клетки базального слоя вытянуты в вертикальном направлении. Плазмолемма характеризуется более ровными контурами, чем у шиповидных клеток, с немногочисленными десмосомами и шипами. Толщина ее составляет 7—8 нм. Ширина межклеточного промежутка на апикальных и боковых сторонах клеток обычно колеблется в пределах 10—15 нм.

Ядра имеют округлую или овальную форму и довольно ровные контуры ядерной мембраны с немногочисленными и неглубокими вдавлениями. Перинуклеарное пространство определяется лишь в отдельных участках. Объем ядер базальных, а также и части шиповидных клеток в эпидермисе подошвы стопы и ладони заметно меньше, чем в других участках кожного покрова.

Нуклеопротейдные гранулы в одних ядрах распределены довольно равномерно, а в других они или образуют неправильной формы сгущения гетерохроматина вблизи ядерной мембраны с преобладанием гранулярного компонента, или рассеяны по всей нуклеоплазме (рис. 38). Количество фибриллярных элементов невелико. Обычно в ядре имеется одно или два ядрышка типичного строения. Нуклеопротейдные структуры яд-

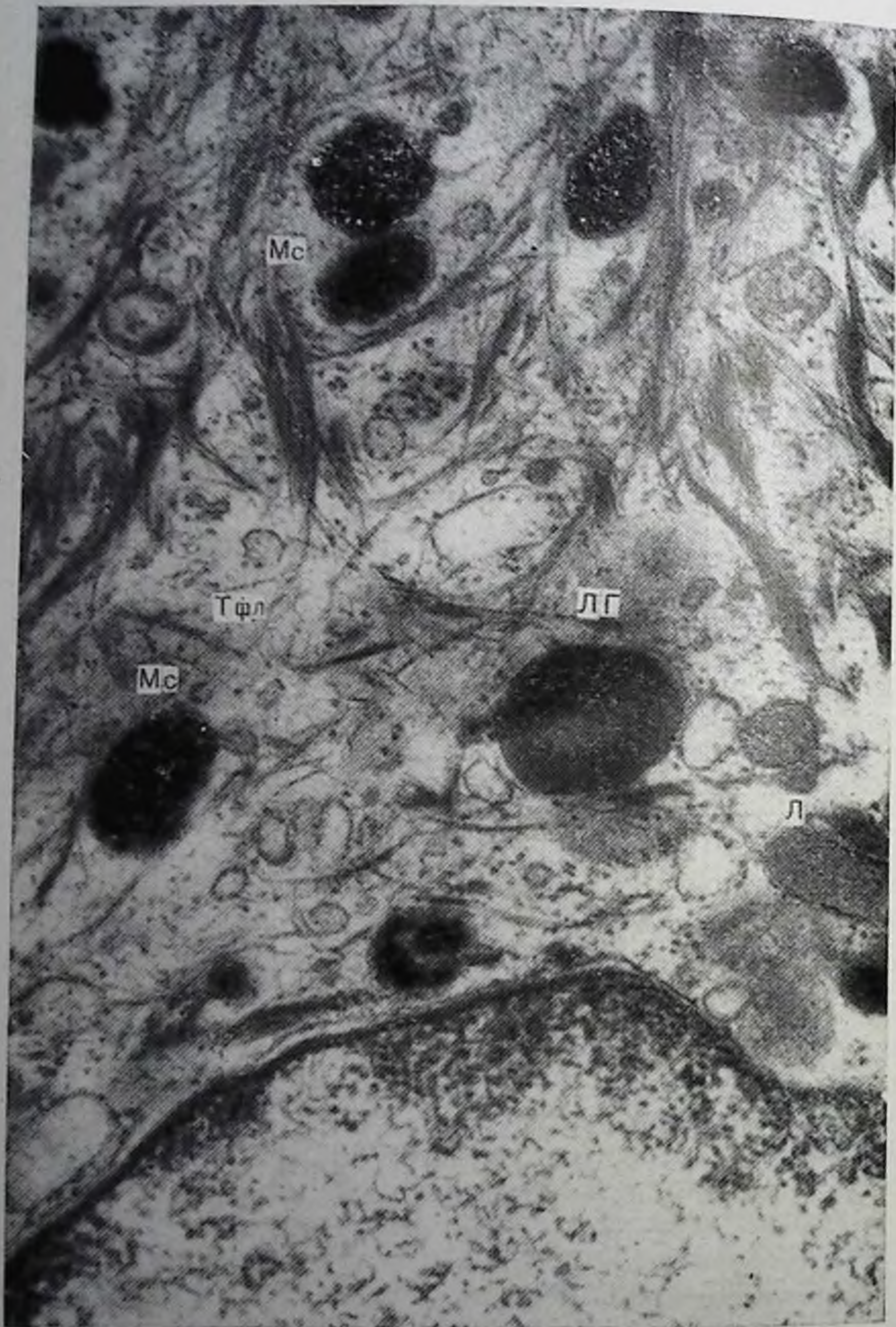


Рис. 38. Фрагмент базальной клетки. В гетерохроматине ядра преобладает гранулярный компонент. Цитоплазма содержит сеть тонофиламентов (Тфл), местами образующих мелкие пучки, значительное количество меланосом (Mc), лизосомы (Л) и липидные гранулы (ЛГ). $\times 58\,500$.



Рис. 39. Первичные филаменты (тонофиламенты) базальной клетки структурно связаны с рибосомами. $\times 117\ 000$.



Рис. 40. Пучки тонофиламентов (Тф), разветвляясь, заканчиваются вблизи полудесмосом (Пд). Цитоплазма базальной клетки содержит множество рибосом и нежную сеточку первичных филаментов (ПФ). БМ — базальная мембрана. $\times 53\ 550$.

ра, а также ядерная мембрана положительно окрашиваются рутением красным.

В цитоплазме базальных кератиноцитов содержатся фибриллярные элементы, но в меньшем количестве, чем в клетках шиповидного слоя. Часть из них представлена тончайшими волокнами небольшой длины, которые можно обозначить как первичные филаменты или тонофиламенты. Они имеют диаметр 3—5 нм, располагаются преимущественно в центральных районах цитоплазмы и образуют нежную сеточку, в переплетах которой лежат структурно связанные с ними рибосомы (рис. 39). Некоторые тонофиламенты структурно связаны также с наружной мембраной митохондрий, мембрана которых отчетливо слоиста, матрикс светлый с хорошо различимыми в отдельных участках кристами.

Наряду с тонофиламентами в цитоплазме имеются и немногочисленные тонкие пучки тонофибрилл, которые свободно лежат в цитоплазме, концентрируются вокруг ядра или в виде пучков подходят и заканчиваются в области десмосом и полудесмосом (рис. 40). Особенно больших размеров пучки тонофибрилл достигают в базальных клетках эпидермиса подошвы и ладони. Они могут полностью заполнять цитоплазматические отростки клеток, погруженные в субэпидермальное сплетение (рис. 41).

Для цитоплазмы базальных клеток характерно более высокое содержание рибосом и митохондрий по сравнению с вышележащими клетками. Несколько более развита также зернистая цитоплазматическая сеть (рис. 42). Иногда вблизи ядер определяются скопления рибосомоподобных структур, частично связанных с наружной ядерной мембраной (рис. 43). Здесь же постоянно присутствуют скопления меланосом, находящихся на различных стадиях развития, и меланосомальные комплексы, по периферии которых иногда различима однослойная мембрана (рис. 44). Меланосомы в центре обычно имеют гомогенную структуру, а снаружи мелкозернисты. Внутри меланосомальных комплексов они часто разделены светлыми промежутками и образуют своеобразные розетки. Часть меланосом может локализоваться вблизи плазмолеммы базального кератиноцита, граничащего с меланоцитом или его отростком.

Наряду с меланосомами в цитоплазме базальных клеток присутствуют небольшое количество лизосом обыч-

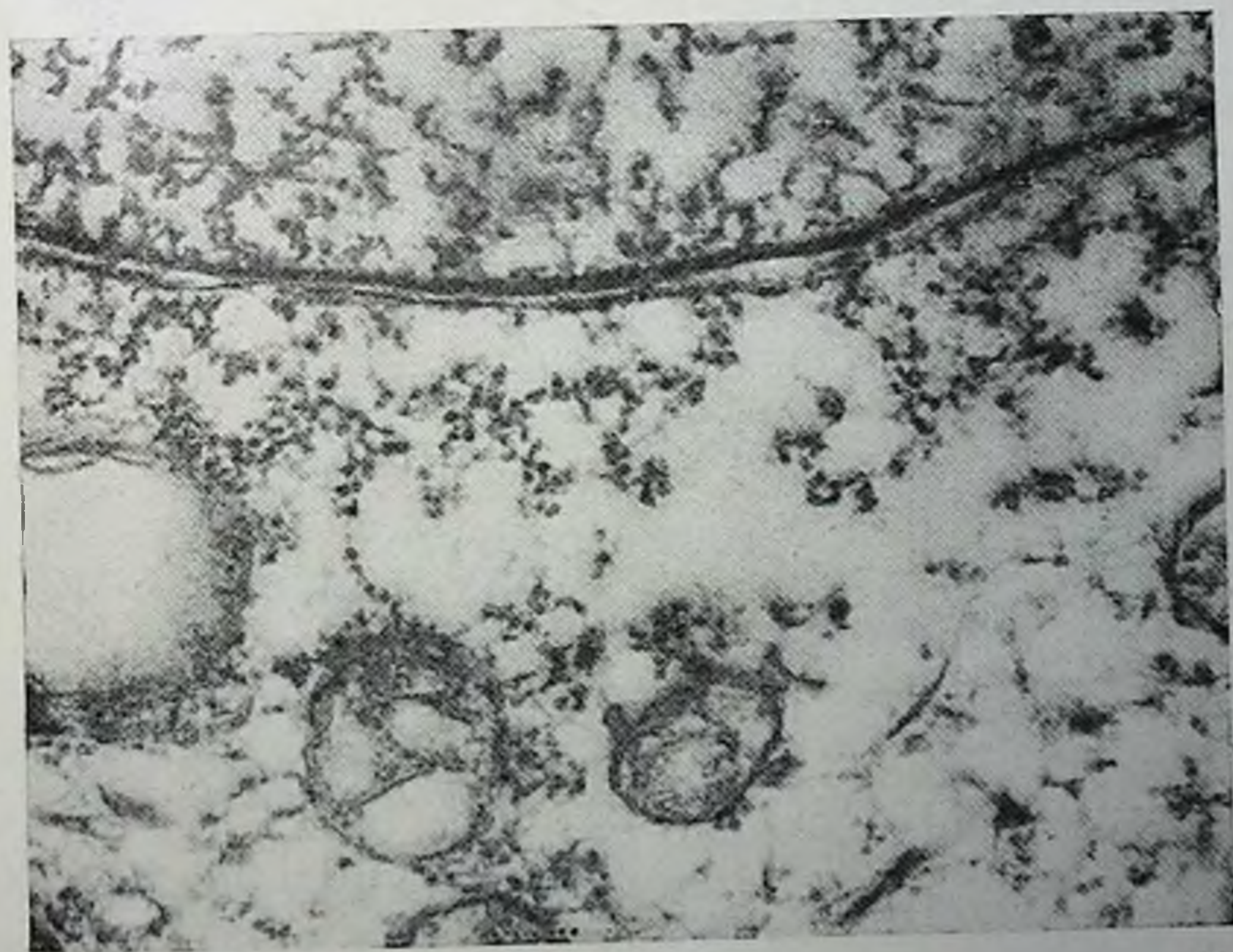


41

Рис. 41. Мощные пучки тонофибрилл базальных клеток эпидермиса подошвы на границе с базальной мембраной. $\times 36\ 000$.

Рис. 42. Участок цитоплазмы базальной клетки с хорошо развитой цитоплазматической сетью. $\times 65\ 000$.

Рис. 43. Выход гранулярных нуклеопротенидов через неповрежденную ядерную мембрану в цитоплазму базальных клеток. $\times 52\ 500$.



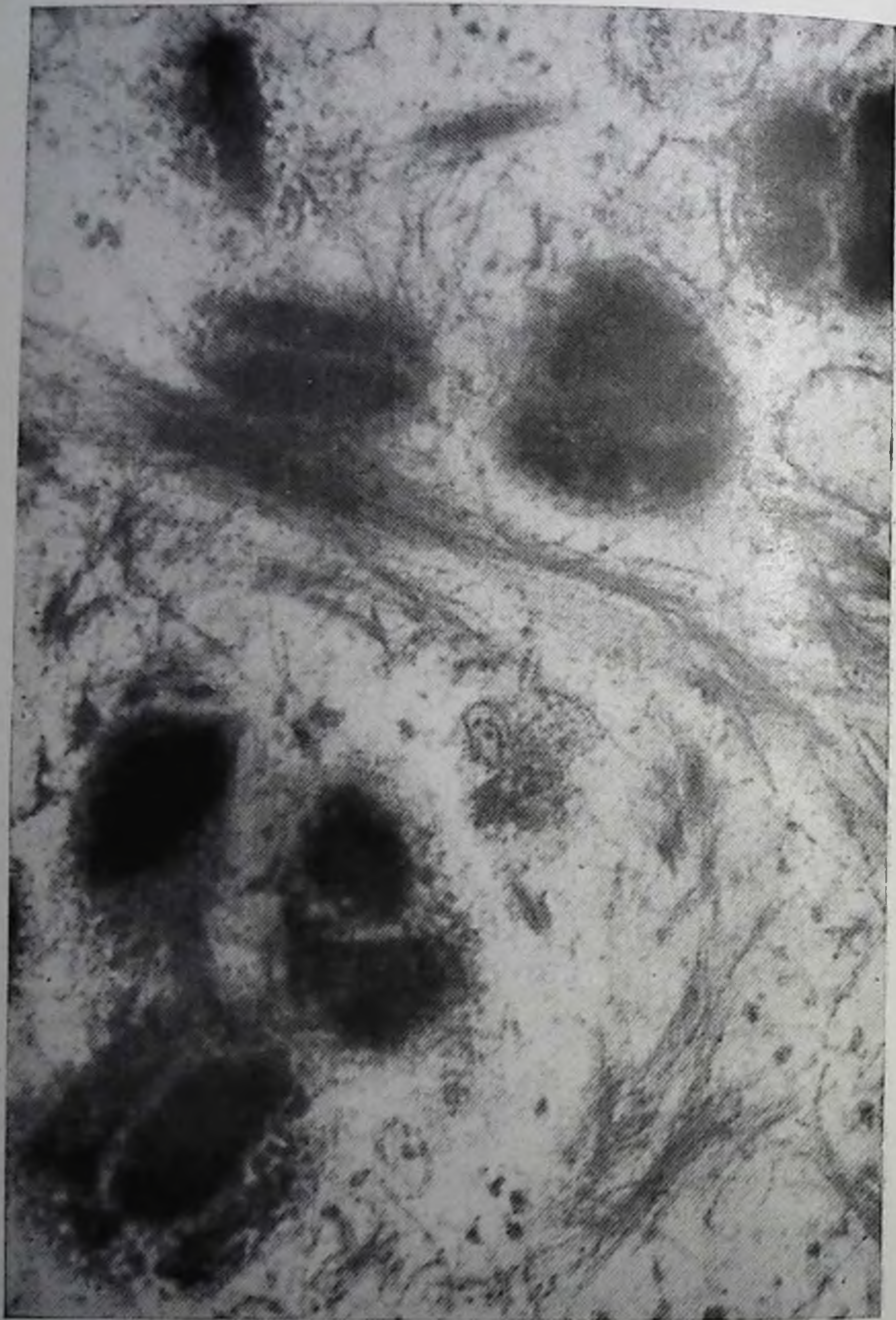


Рис. 44. Меланосомальные комплексы базальных кератиноцитов. $\times 127\ 000$.

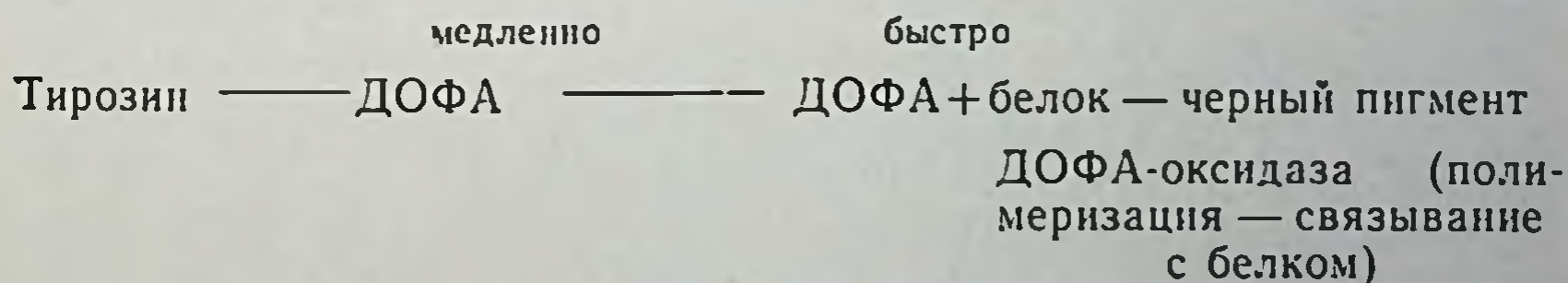
ной структуры, дающих положительную реакцию на кислую фосфатазу, и довольно многочисленные везикулы с зернистым и гладкостенным строением. В центральных районах клетки вблизи ядра располагаются липидные гранулы, которые могут содержать мелкие зерна, сходные с меланиновым пигментом (рис. 45).

Меланоциты

В глубине эпидермиса, преимущественно в области базального слоя, между кератиноцитами, постоянно находятся особые отростчатые клетки двух типов: меланоциты и клетки Лангерганса. Кроме того, здесь находятся особые чувствительные клетки Меркеля.

Меланоциты в эпидермисе впервые обнаружил В. Bloch (1917) используя ДОФА-реакцию. Он считал эти клетки разновидностью эпидермальных, специализировавшихся на выработке меланинового пигмента. Его точка зрения об образовании меланина из 3,4 дигидрооксифенилаланина (ДОФА) под действием специфического клеточного фермента — ДОФА-оксидазы получила широкое распространение. Последующие исследования (А. В. Войткевич, 1966) показали, что меланин образуется из тирозина, который медленно под действием связанной с медью тирозиназы или ультрафиолета превращается в ДОФА, а затем при воздействии ДОФА-оксидазы — в меланин:

ТИРОЗИНАЗА



W. D. Stein (1955) установил, что в меланиновых гранулах меланоцитов содержится 35—40% меланинового пигмента, 1—5% липидов, РНК менее 0,3%, 15—20% растворимого белка, 10—15% нерастворимого белка, 5—10% углеводов, 4—6% золы, 25—55 мкг/г меди, 800—950 мкг/г железа и 550—900 мкг/г цинка. Путем гистохимической идентификации, в основном с использованием ДОФА-реакции, показано, что меланоциты, или, как их иногда называли, «блестящие» клетки, по-

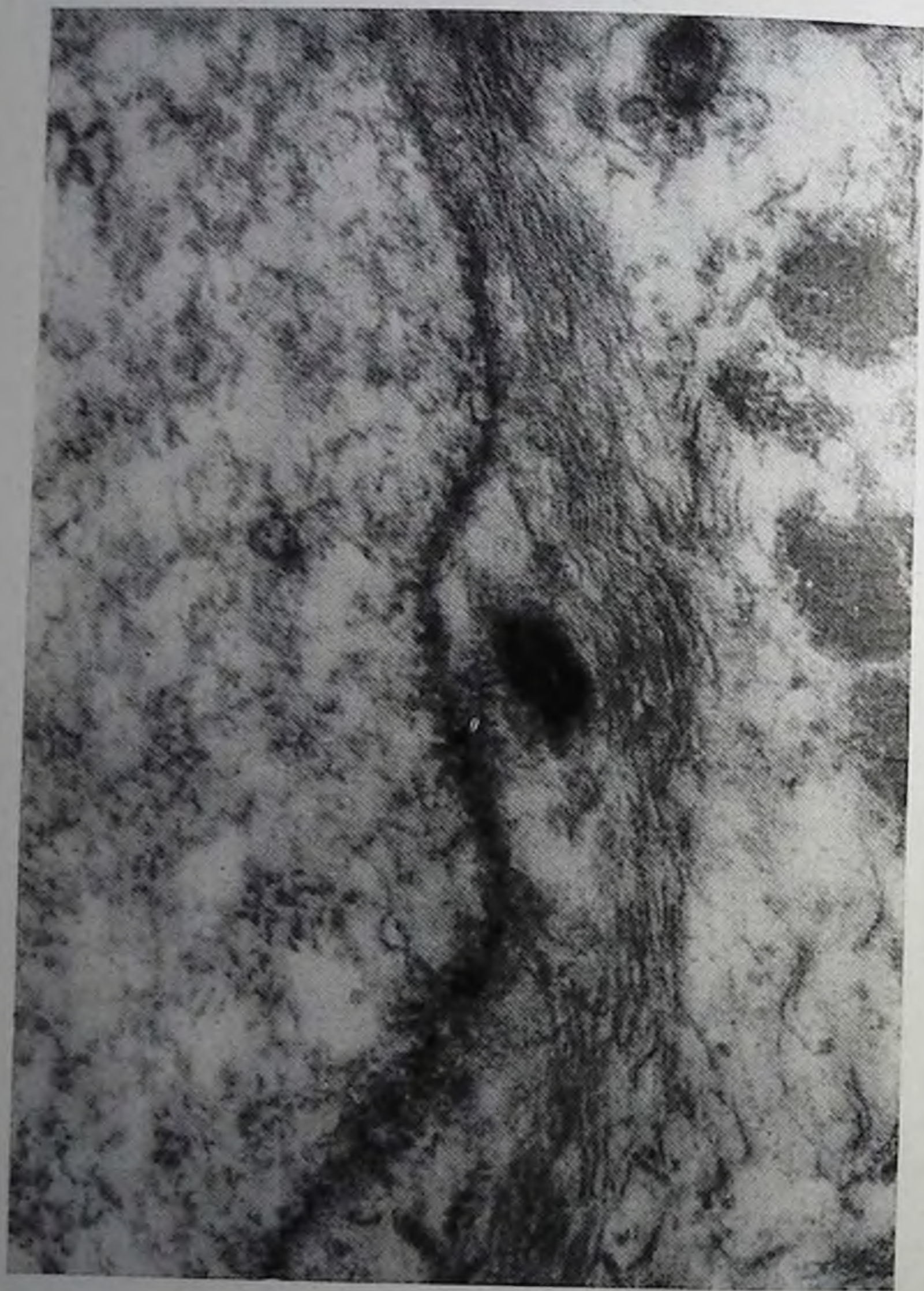


Рис. 45. Фрагмент базальной клетки. Липидные гранулы содержат мелкие зерна, похожие на меланиновый пигмент. $\times 63\ 000$.

Таблица 3

Суммарное количество меланоцитов

Область тела	Число меланоцитов на мм ²	Среднее число
Нижние конечности	500—1440	1031
Живот	400—1270	754
Грудь	550—1050	850
Спина	1290—1390	1340
Верхние конечности	950—2500	1302
Голова и шея	700—2000	1340
Гениталии	1200—2784	1668

стоянно присутствуют в базальном слое эпидермиса, за исключением кожи ладони и подошвы, и даже в некоторых слизистых оболочках (И. Н. Михайлов, Л. Н. Михайлова, 1969; К. Segawa, 1964, и др.).

Количество меланоцитов по отношению к базальным клеткам в среднем составляет 1:11, а в некоторых участках эпидермиса достигает 1:4 (G. Szabo, 1959; A. S. Breathnach, 1971a). Эти области характеризуются особенно темной окраской кожного покрова.

Количественная характеристика содержания меланоцитов в эпидермисе человека достаточно четко показана в работе R. J. Staricco, H. Pinkus (1957). Среднее количество меланоцитов в различных областях тела не обнаруживает резких отличий. Исключение составляет грудная клетка и живот, где оно несколько ниже (табл. 3).

Увеличение среднего содержания меланоцитов установлено в области гениталий (мошонка, крайняя плоть, половой член). В пределах большинства исследованных областей обнаружены существенные различия в количестве меланоцитов на 1 мм². Так, в эпидермисе кожи нижних конечностей максимальное число меланоцитов определяется на тыльной поверхности стопы (1440), а минимальное — на лодыжках (500). В коже живота наибольшее число меланоцитов имеется в эпигастральной области и в нижних отделах, а наименьшее — в паховой области. Значительно увеличено содержание меланоцитов в верхней части предплечья по сравнению с плечом. В коже головы особенно высокое количество меланоцитов определяется в ее волосистой части и на

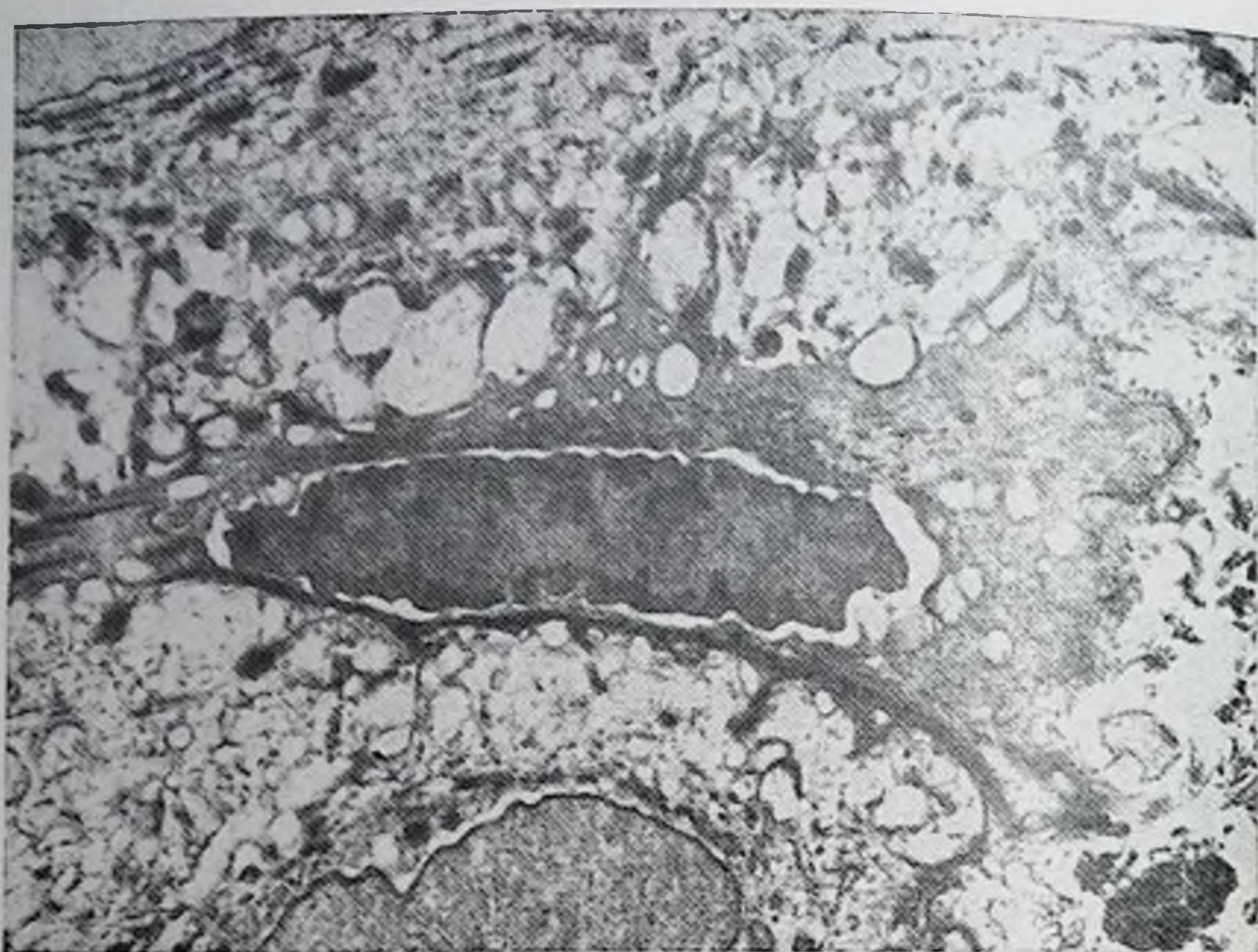
подбородке. Заметных возрастных различий отметить не удается, у мужчин количество меланоцитов в большинстве исследованных областей несколько выше, чем у женщин. Установлены определенные индивидуальные различия в содержании меланоцитов в пределах одной и той же области. Характерно, что в эпидермисе негров, по данным этих авторов, количество меланоцитов практически не отличается от такового у белокожих людей, меланоциты лишь увеличены в объеме, а меланиновые гранулы имеются в клетках всех слоев эпидермиса, включая роговой слой.

Особенно значительные успехи в изучении тонкой морфологии пигментных клеток и механизма образования меланосом были достигнуты с помощью электронной микроскопии. D. C. Pease (1951) первый дал электронно-микроскопическое описание «блестящих» клеток (меланобласты) и показал наличие в них переходных стадий образования меланиновых гранул, которые позднее получили наименование меланосом (M. Seiji et al., 1961). Большинство исследователей полагают, что эти клетки не содержат тонофибрилл и их плазмолемма обладает относительно ровными контурами без десмосом. Наши данные (И. Н. Михайлов, Л. Н. Михайлова, 1966, 1969) свидетельствуют о наличии десмосом, которые связывают клеточную оболочку меланоцитов с соседними кератиноцитами, и полудесмосом, соединяющих эти клетки с базальной мембраной. Десмосомы обнаруживаются также в зонах контакта отростков соседних меланоцитов (рис. 46). Цитоплазма меланоцитов содержит небольшое количество филаментов, не имеющих выраженной ориентации и не образующих пучков, и характеризуется высокой электронной плотностью за счет большого содержания рибосом и меланосом (рис. 47). Цитоплазматическая сеть слабо развита, количество митохондрий относительно невелико, и они имеют обычно плотную внутреннюю структуру. Пластинчатый комплекс несколько более развит. В цитоплазме много везикул различного размера и небольшое количество лизосом.

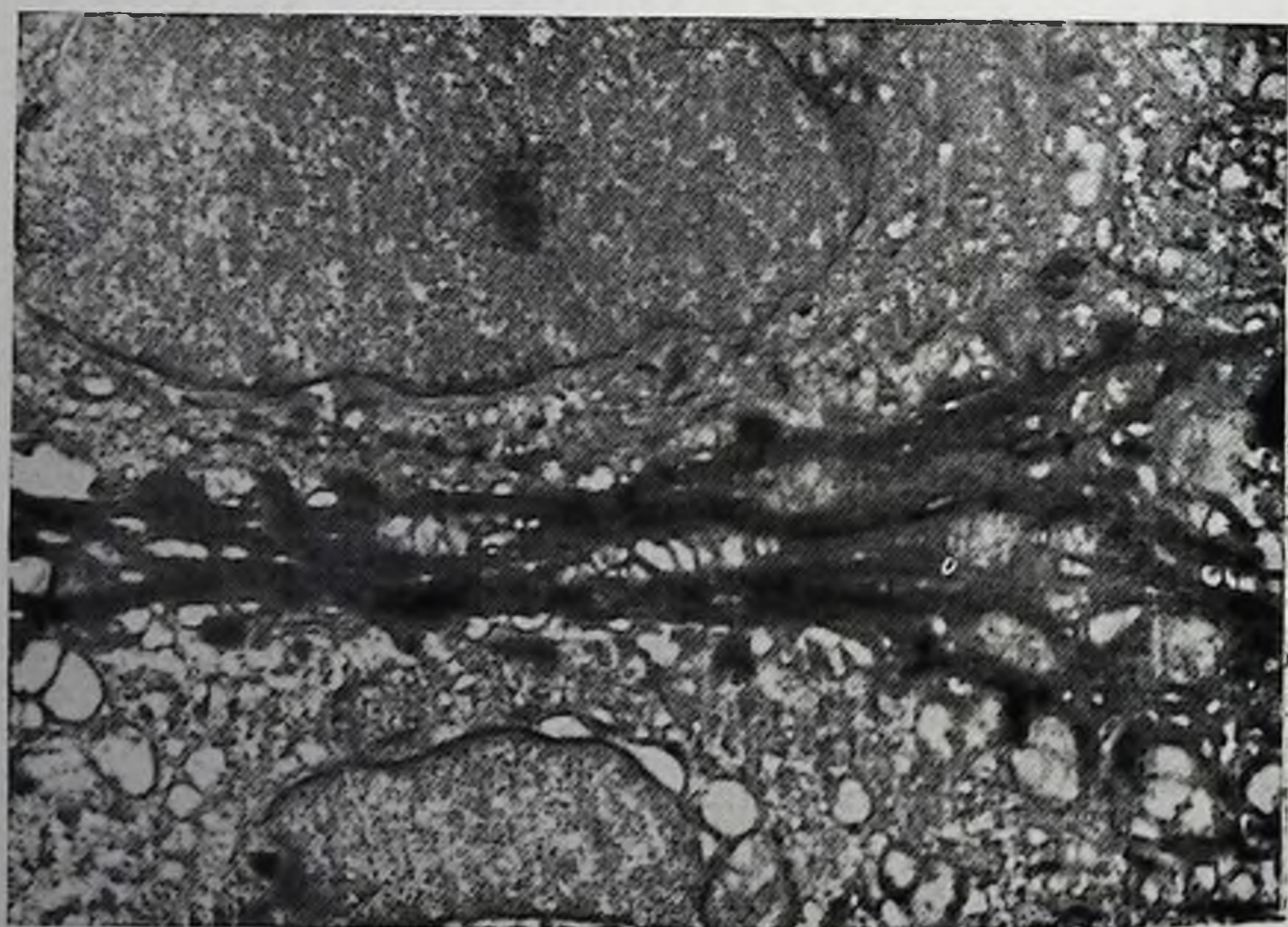
Для ядра характерны неровные контуры ядерной мембраны с неглубокими впячиваниями и очень плотной нуклеоплазмой. Ядрышко не определяется. Отростки меланоцитов содержат множество рибосом, меланосом, немногочисленные тонофибриллы контактируют с



Рис. 46. Два меланоцита базального слоя эпидермиса контактируют друг с другом и с соседними кератиноцитами с помощью отростков, содержащих десмосомы (Д). X 15 200.



47



48

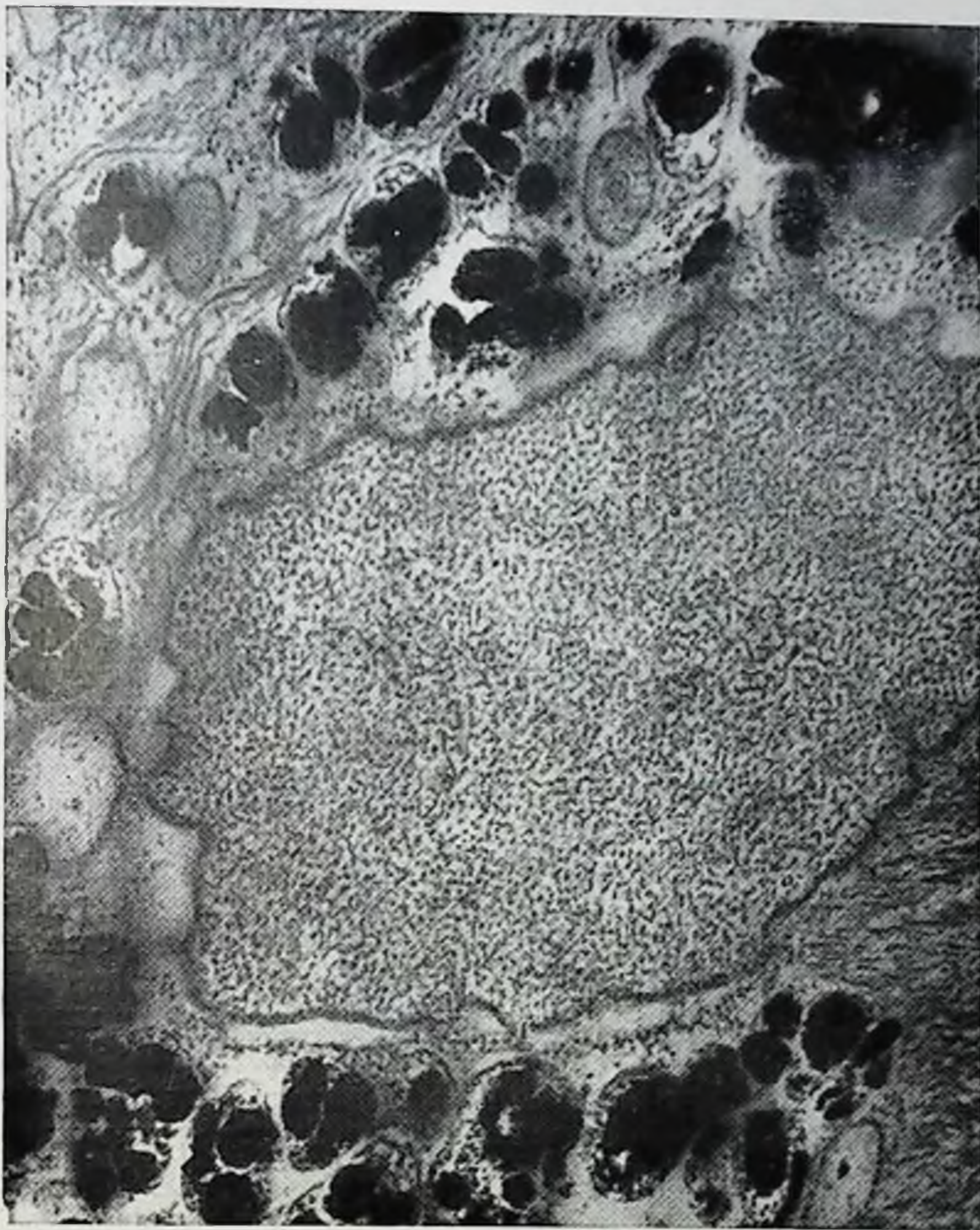


Рис. 47. Меланоцит с вытянутым плотным ядром и цитоплазмой, содержащей немногочисленные филаменты, множество рибосом и везикулы, контактирует с соседними базальными кератиноцитами с помощью неглубоких отростков и десмосом. Плазмолемма на границе с базальной мембраной имеет множество полудесмосом. $\times 15\ 000$.

Рис. 48. Отросток меланоцита с тонофибриллами в зоне контакта с плазмолеммами соседних шиповидных клеток содержит большое количество десмосом. $\times 21\ 000$.

Рис. 49. Меланоцит с большим количеством меланосомных комплексов, окруженных однослойной мембраной. Рибосомы располагаются вокруг ядра в виде цепочки и концентрируются вблизи меланосом. $\times 45\ 000$.

несколькими кератиноцитами с помощью десмосом и могут достигать средних отделов шиповидного слоя (рис. 48).

Меланосомы имеют высококонтрастную мелкозернистую структуру, содержат 3—15 зерен размером 15—25 нм и чаще всего лежат вблизи ядра или в отростках меланоцитов (В. И. Семкин, И. Н. Михайлов, 1978) (рис. 49). На ранней стадии созревания мембрана, окружающая меланосомы, достаточно хорошо различима. На более поздних стадиях она практически не определяется. Глыбки меланина встречаются также внутри структурных образований, похожих на митохондрии.

Передача меланосом из меланоцитов эпидермальным кератиноцитам происходит по типу своеобразного пиноцитоза. При этом гранулы, попавшие в цитоплазму кератиноцита, вначале окружены двойной мембраной (одна меланоцитарная, а другая от кератиноцита), которую они постепенно утрачивают и рассеиваются по всей цитоплазме (P. Drochmans, 1960; M. Prunieras, 1969).

Внутриклеточный механизм образования меланина окончательно еще не установлен. Меланогенез начинается в эмбриональном периоде, достигает своего максимума к моменту рождения и затухает в раннем постнатальном периоде (J. S. Yun, W. Montagna, 1965). Эмбриональный меланогенез и синтез меланина в эпидермальных клетках кожи взрослых имеет много общего.

Из различных существовавших ранее гипотез структурного образования меланина следует упомянуть хроматино-меланиновую, которая подразумевала формирование меланина из фрагментов нуклеопротеидов, выходящих из ядра. Сторонники другой гипотезы полагали, что гранулы меланина являются видоизмененными митохондриями, образующимися из одного общего источника — промитохондрий путем их различной дифференцировки. Некоторые авторы считают, что гранулы меланина образуются непосредственно в митохондриях. Косвенным подтверждением этого мнения может служить наличие внутри отдельных митохондрий базальных кератиноцитов немногочисленных темных гранул, сходных с меланиновыми. Однако эти данные нельзя рассматривать как доказательство возможности синтеза меланина внутри митохондрий, так как подобные по

структуре гранулы иногда содержатся в липидных включениях.

Проведя сравнительный химический анализ меланосомальной и митохондриальной фракций, выделенных из меланоцитов меланомы мышей, М. Seiji с соавт. (1963) установили наличие существенных различий. Так, митохондриальная фракция содержала значительно большее количество РНК, фосфолипидов и в ней обнаруживалась сукциноксидазная и глутаматоксидазная активность. Меланосомальная фракция характеризовалась выраженным увеличением количества цинка и тирозиназной активностью. Введение *in vivo* меченого лейцина показало незначительное участие меланосом в синтезе белка по сравнению с митохондриями.

Наиболее распространена гипотеза о формировании меланина в специализированных клеточных органеллах—премеланосомах и меланосомах меланоцитов. Появление в процессе дистрофии в цитоплазме пигментных клеток пластинчатых концентрических телец и вакуолей (Н. Tröger, G. Klingmüller, 1966), по-видимому, свидетельствует о проявлении по мере разрушения меланина первичной структуры меланосом.

Образование меланосом и синтез в них меланинового пигмента являются независимыми процессами, так как у альбиносов, а также при локальных нарушениях пигментации в эпидермисе имеются меланоциты с меланосомами, которые не содержат премеланин (Р. Ф. Рагаккал, 1967).

М. Seiji с соавт. (1963) считают, что развитие меланосом проходит в три стадии. Во время первой стадии с участием рибосом и пластинчатого комплекса осуществляется синтез белка, фосфолипидов и «протирозиназы». При этом образовавшиеся мелкие белковые частички по каналам цитоплазматической сети перемещаются в зону пластинчатого комплекса, где накапливаются и образуют активный матрикс (Н. Seiji, S. Iwashita, 1965). Вторая стадия характеризуется развитием органеллы в виде промежуточной везикулы, отделившейся от пластинчатого комплекса, в которой к белково-фосфолипидному комплексу присоединяется тирозиназа, что заканчивается формированием премеланосомы овоидной формы размером $0,7 \times 0,3$ мкм с внутренней зернистой структурой. В течение третьей стадии происходит синтез меланина, а в образующейся

меланосоме появляются ламеллярные структуры. Отличительными признаками меланосомы, закончившей свое развитие, которую авторы все же именуют «меланиновой гранулой», является плотное гомогенное внутреннее строение и отсутствие тирозиназной активности. Ее активность постепенно снижается в процессе созревания меланосомы. S. R. Wellings, B. V. Siegel (1960), A. S. Zellickson с соавт. (1965) и др. также указывают на активное участие рибосом и пластинчатого комплекса в начальных стадиях биосинтеза меланинового пигмента.

Ф. Н. Мoyer (1966) показал динамику формирования белкового матрикса меланосом в онтогенезе. По его данным, одиночные фибриллы диаметром 3,5 нм образуют свернутые в кольца завитки. На продольном разрезе последние имеют цилиндрическую форму с просветом в 3,5 нм и толщиной стенки также в 3,5 нм. Агрегируя, фибриллы длиной 100 нм образуют матрикс в виде решетки с поперечными связями в 3,5 нм.

В культуре меланоцитов Ф. Ни (1968) выделяет три типа меланоцитов: 1) меланобласты («пропигментные» или незрелые пигментные клетки) небольших размеров, округлой, овальной или треугольной формы, содержащие премеланосомы; 2) «молодые» активные меланоциты больших размеров, звездчатой или веретенообразной формы с двумя или несколькими отростками, содержащие премеланосомы и меланосомы с определяемой тирозиназной активностью; 3) «старые» меланоциты значительных размеров с большим количеством меланосом и не выявляемой тирозиназной активностью. Все эти клетки существенно отличаются также по ультраструктурной организации.

Усиление окраски кожного покрова в настоящее время рассматривается не как результат увеличения количества меланоцитов, а как следствие возрастания количества и размеров меланосом и их перераспределения в меланоцитах и кератиноцитах (S. T. Zaunou et al., 1977). Этот процесс регулируется гормонами, ультрафиолетовым облучением и генетическими факторами (W. C. Quevedo et al., 1965; Т. Н. Мoyer, 1966; Т. В. Fitzpatrick et al., 1967, и др.).

Следует также отметить, что даже в пределах одного среза меланоциты неоднородны по своей структуре. Наряду с меланоцитами типичной структуры встречаются

разновидности, приближающиеся по своему строению к обычным кератиноцитам с одновременным увеличением количества внутрицитоплазматических тонофиламентов (Михайлов И. Н., Михайлова Л. Н., 1969). Вопрос о возможности трансформации меланоцитов в кератиноциты является гипотетическим и требует специальных исследований.

В. И. Семкин (1976) показал, что даже ультраструктурно часто трудно дифференцировать эпидермальные меланосомы от лизосом. Помимо структурного сходства, почти одинаковых размеров, оба образования содержат кислую фосфатазу. Для их дифференцировки предлагается обработка срезов 10% раствором перекиси водорода.

Окружающие меланоцит кератиноциты также оказывают регулирующее влияние на синтез меланосом и в совокупности образуют меланиновую единицу, которую сравнивают иногда с нефроном почки (Т. В. Fitzpatrick et al., 1967 и др.). Считается, что в состав такой единицы в эпидермисе человека может входить до 36 кератиноцитов. Кожа человека содержит часто большое количество меланоцитарно-кератиноцитных комплексов (К. Jimbow et al., 1976).

В настоящее время можно считать доказанным, что меланиновый пигмент эпидермиса избирательно абсорбирует ультрафиолетовую часть спектра и является одним из ведущих факторов в защите внутренней среды организма от этого вида излучения. Под влиянием УФ-излучения возрастает синтетическая активность меланоцитов и новообразованные меланосомы проникают в соседние кератиноциты, создавая для организма защитный экран. Характерно при этом, что в базальных кератиноцитах образуются скопления меланосом над апикальной частью ядра в виде своеобразных шапок, защищающих ядра клеток камбиального слоя от повреждающего излучения.

По нашим наблюдениям, относительно быстрое увеличение меланосодержащих структур в кератиноцитах базального и шиповидного слоев связано не только с их поступлением из активизированных меланоцитов, но и с «проявлением» пигмента, находящегося в кератиноцитах в обесцвеченном состоянии. Подтверждением такого предположения является, во-первых, усиление пигментации эпидермиса кожи, фиксированной формали-

ном, с увеличением количества меланосом в клетках росткового слоя под влиянием окисления спустя длительное время после смерти, когда ни о каком синтезе речь идти не может. Во-вторых, появлению загара, как известно, предшествует воспаление кожи с явлениями гиперемии, которое не только усиливает окислительные процессы, но и повышает митотическую активность базальных клеток, сопровождающуюся ускорением процесса ороговения. Окисление может являться одним из факторов, способствующих повышению тирозиназной активности и переводу меланина из обесцвеченного состояния в окрашенное. С другой стороны, сместившаяся в шиповидный слой дочерняя клетка, образовавшаяся в результате деления базального кератиноцита, может уже содержать восстановленный меланиновый пигмент.

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что меланогенная активность эпидермиса тесно связана с содержанием витаминов, ферментными системами и эндокринными факторами. Хорошо известно, что недостаток витаминов группы В снижает меланогенез в эпидермисе, а недостаток витаминов А, С и РР вызывает обратное действие. Непосредственное влияние на уровень меланиновой пигментации эпидермиса оказывают гормоны гипофиза, надпочечника, щитовидной железы, половые гормоны, такие металлы, как цинк, медь, железо, и многие другие факторы, в том числе и внутриклеточные ферментные системы эпидермиса.

Клетки Лангерганса

Наряду с меланоцитами в эпидермисе содержится также другой тип отростчатых клеток — белый отростчатый эпидермоцит. Эта клетка названа по имени автора, который впервые обнаружил в базальном слое золото-позитивные клетки, клеткой Лангерганса (P. Langerhans, 1868). Она дает отрицательную ДОФА-реакцию, содержит меланосомы и располагается в основном супрабазально, а также и в базальном слое эпидермиса. По данным J. Brown с соавт. (1967), среднее содержание клеток Лангерганса в эпидермисе составляет 697 на мм² и, например, в области предплечья

их больше, чем в коже плеча, груди, запястья, бедра и т. д. Характерно, что в зоне витилиго их количество практически не меняется. Электронно-микроскопические исследования A. S. Breathnach (1965, 1971a), A. S. Zelikson (1965, 1966), Сл. Георгиевой, А. Дурмишева (1975) и наши данные показывают, что ультраструктурно эти клетки характеризуются менее плотным, чем у меланоцитов, лопастным ядром, в котором иногда содержится 1—2 ядрышка. Цитоплазма светлая, с хорошо развитым пластинчатым комплексом, зернистой цитоплазматической сетью, значительным количеством митохондрий и лизосом (рис. 50). По мнению многих авторов, в ней отсутствуют фибриллярные структуры. По своей форме, а во многом и по структурной организации эти клетки имеют большое сходство с меланоцитами. Их плазмолемма не содержит десмосомальных связей с соседними кератиноцитами и формирует 2—5 отростков, проникающих до зернистого слоя и базальной мембраны.

Наши наблюдения свидетельствуют, что в отдельных клетках Лангерганса присутствуют немногочисленные филаментозные структуры и меланосомы. Для клеток Лангерганса характерно наличие особых гранул, имеющих форму теннисной ракетки за счет ампулярного, а иногда округлого расширения концевой отдела. Гранулы обычно располагаются вблизи пластинчатого комплекса, а также в других участках цитоплазмы, в том числе и в отростках. Их длина составляет 300—550 нм, ширина — около 45—47 нм, а поперечник ампулярно расширенной части — 200—270 нм. Толщина наружной мембраны около 5 нм, изнутри к ней примыкает мелкозернистый прерывистый слой с поперечником 2—3 нм. Посредине «рукоятки» ракетки проходит центральная ламелла толщиной 5—6 нм, также имеющая мелкозернистое прерывистое строение. Образующие ее электронно-плотные частицы находятся на расстоянии 8—9 нм друг от друга, лежат в два ряда и часто образуют поперечные пластинки. У конца или реже посредине расположено ампулярное расширение или везикула с прозрачным содержимым. Изнутри стенка везикулы покрыта слоем пылевидных гранул (рис. 51). Электронно-гистохимически наружный слой гранулы содержит липиды, а внутренний — полисахариды (F. Baseř, S. Nezelog, 1966).





51

Рис. 50. Клетка Лангерганса супрабазального слоя эпидермиса. Ядро лопастной формы с хорошо выраженным гетерохроматином. Цитоплазма содержит многочисленные органеллы: митохондрии (Мх), гранулы Лангерганса (ГЛ), лизосомы (Л), цитоплазматическую сеть (ЦС), пластинчатый комплекс (ПК), гранулы гликогена (Г). $\times 15\ 500$.

Рис. 51. Фрагмент клетки Лангерганса. Характерная структура специфических гранул («теннисная ракетка») с ампулярным расширением, центральной продольной и поперечными ламеллами в области рукоятки. $\times 66\ 100$.

А. S. Zelickson (1965, 1966) и др. считают, что гранулы Лангерганса образуются путем отшнуровки от пластинчатого комплекса и в отличие от меланосом не способны проникать в соседние клетки. А. S. Breathnach (1965) и К. Wolff (1967), обнаруживая часть гранул, связанных с плазматической мембраной и сообщающихся с межклеточным пространством, не исключают возможности их образования из плазматической мембраны. Меланосомы, содержащиеся в клетках Лангерганса, по мнению А. S. Zelickson (1965), формируются в самой клетке. А. S. Breathnach (1965) полагает, что они проникают туда за счет фагоцитоза.

Значительные противоречия имеются и во взглядах на происхождение и функцию клеток Лангерганса. Большинство авторов указывают два возможных источника образования этих клеток: нейрогенный и мезодермальный. Сторонники нейрогенного происхождения считают, что они мигрируют в эпидермис в эмбриогенезе из цепочки нейронов, расположенных вдоль спинного мозга (R. K. Winkelmann, 1977). Их даже рассматривают как модифицированные интерстициальные клетки вегетативной нервной системы. Полагали также, что их дендритические отростки являются нервными волокнами, а внутриэпидермальные нервные окончания представляют собой болевые рецепторы (J. Ferreira-Maques, 1951).

В соответствии с теорией нейрогенного происхождения длительное время клетки Лангерганса рассматривались как истощенные, умирающие меланоциты, переместившиеся в верхние слои эпидермиса (P. Masson, 1948; R. E. Billingham, P. B. Medawar 1953). Другие сторонники нейрогенной гипотезы считали, что они являются живыми и активными дочерними клетками меланоцитов (А. S. Breathnach, 1965). Согласно этой точке зрения, из двух клеток, образующихся в результате деления меланоцита, одна мигрирует в верхние слои и превращается в клетку Лангерганса, другая остается на месте и становится меланоцитом, способным к повторному делению.

А. S. Zelickson (1966) считает, что содержащиеся в клетках Лангерганса меланосомы по мере созревания и миграции клетки в вышележащие слои эпидермиса способны продуцировать меланин. Однако в клетках Лангерганса эпидермиса 14-недельного плода не уда-

лось обнаружить ни премеланосом, ни переходных клеточных форм (A. S. Breathnach, L. M. Wyllie, 1965).

Теория неврального происхождения клеток Лангерганса в настоящее время не имеет убедительных доказательств и их взаимосвязь с меланоцитами нельзя считать установленной. Эти клетки не реагируют на ультрафиолетовое облучение и воздействие депигментирующих веществ.

Согласно гипотезе мезодермального происхождения, клетки Лангерганса мигрируют в эпидермис из эмбриональной мезенхимальной и сформированной нормальной дермы и выполняют здесь функцию эпидермальных гистиоцитов (A. S. Breathnach et al., 1968; К. Hashimoto, W. Tarnowsky, 1968). Помимо тинкториального и гистохимического сходства и наблюдений за их проникновением в эпидермис из дермы через базальную мембрану, в качестве доказательства приводится также образование гранул Лангерганса в гистиоцитах при гистиоцитозе. Полагают, что эти клетки в эпидермисе выполняют роль макрофагов, поглощая экстрацеллюлярный материал, который попадает в гранулы Лангерганса, а затем вместе с ними — в лизосомоподобные структуры, где обнаруживаются различные стадии их деградации (A. S. Zelickson, 1965, 1966; К. Wolff, 1967, и др.).

К. Hashimoto, W. M. Tarnowski (1968) считают, что клетки Лангерганса входят в «интраэпидермальную фагоцитарную систему, а наличие в них гидролитических ферментов рассматривается как доказательство их фагоцитарных свойств. Эксперименты К. Wolff, E. Schreiner (1970) и R. W. Sagebie (1972) с пероксидазой и ферритином этого не подтвердили. Однако, по данным К. Hashimoto (1971), эти клетки способны фагоцитировать пероксидазу.

Данные о кинетике клеток Лангерганса противоречивы и явно недостаточны. Установлено, что они способны к делению и после окончания своего жизненного цикла смещаются в верхние слои эпидермиса, отторгаясь вместе с роговыми чешуйками. J. C. Mackenzie (1975) рассматривает их как саморепродуцирующую популяцию.

Исследования С. S. Potten, T. D. Allen (1975, 1976) экспериментально подтвердили функциональную взаимосвязь клеток Лангерганса с кератиноцитами. Они по-

лагают, что существует обратная зависимость между количеством этих клеток и скоростью пролиферации кератиноцитов, которая тормозится с увеличением количества гранул Лангерганса за счет предположительного повышения содержания кейлона или кейлоноподобного вещества. Авторы также подразделяют эпидермис на так называемые эпидермальные пролиферативные единицы, каждая из которых включает около 20 клеток. Половину из них составляют дифференцированные или дифференцирующиеся кератиноциты. Остальные 10 находятся в базальном слое и 2—3 из них окружают одну клетку Лангерганса, формируя вместе с ней субъединицу, кольцевидно окруженную 6 кератиноцитами.

Каждая эпидермальная пролиферативная единица имеет форму вертикальной колонны, верхняя часть которой состоит из роговых чешуек, а нижняя опирается на базальную мембрану. На поверхности эпидермиса отдельная колонна имеет гексогональные контуры. Ороговевшие десмосомы, соединяющие роговые чешуйки между соседними колоннами, авторы предложили обозначить как «сквамсомы». Авторы считают, что клетка Лангерганса является центром отдельной пролиферативной единицы, за пределы которой отростки клетки не выходят. В эпидермисе кожи спины мышей количество таких эпидермальных пролиферативных единиц на 1 мм^2 , а следовательно, и количество клеток Лангерганса составляет около 1400.

Таким образом, вопрос о происхождении и функции клеток Лангерганса в эпидермисе остается в настоящее время открытым. Бесспорно, что особенности их ультраструктурной организации (развитые пластинчатый и цитоплазматические комплексы, наличие в цитоплазме специфических гранул, лизосом и т. д. и высокая ферментная активность — U. Kiistala, K. K. Mustakallio, 1967) свидетельствуют о значительной функциональной активности этих клеток. Возможно, что они выполняют какую-то специфическую секреторную функцию, а может быть, действительно представляют собой особые гистиоциты, способные к делению, обладающие высокой гидролитической активностью и выполняющие роль цитофагов, окружающих кератиноциты по аналогии с остеокластами костной ткани (M. Pignieras, 1969).

W. B. Shelley, L. Juhlin (1976) экспериментально показали способность клеток Лангерганса захватывать

соли ртути, никеля и кобальта, проникающие через роговой слой в эпидермис человека. Они считают, что эти клетки образуют специализированную предохранительную сеть (ретикулоэпителиальная система), характеризующуюся высокой активностью АТФ-азы, и, по-видимому, играют особую роль в иммунологических реакциях эпидермиса.

Клетки Меркеля

В 1875 г. Меркель описал в базальном слое эпидермиса особый тип клеток, структурно связанных с нервными волокнами, и обозначил их как чувствительные клетки («Tastzelle»), полагая, что они являются чувствительными нервными окончаниями. Они обнаружены в эпидермисе, волосяных фолликулах, слизистой оболочке рта, во вкусовых почках языка, в мезенхиме, примыкающей к эпидермису, в ткани легких большинства млекопитающих и человека (К. К. Mustakallio, U. Kiistala, 1967; К. Hashimoto, 1972; R. K. Winkelmann, A. S. Breathnach, 1973; A. Bourlond, 1976).

Клетки Меркеля в эпидермисе человека имеют округло-овальную форму с небольшими впячиваниями ядерной мембраны. По объему клетки больше, чем соседние кератиноциты, и характеризуются относительно светлой цитоплазмой.

Окружающая их плазмолемма связана с плазмолеммой соседних кератиноцитов немногочисленными десмосомами с типичной ламеллярной внутренней структурой. К ней вплотную примыкают немиелинизированные нервные волокна, которые проникают из подлежащей дермы, пенетрируя базальную мембрану эпидермиса. На большом протяжении клеточная оболочка свободно ассоциирована с отростками нервных клеток и лишь в отдельных участках они тесно прилежат друг к другу и разделены узкой щелью. S. J. Chen с соавт. (1973) считают эту щель шириной 30—60 нм синапсоподобным контактом, а формирующий ее участок плазмолеммы, по их данным, имеет характерное утолщение. Внутри щели определяются филаментозные структуры низкой электронной плотности.

Концевые отделы нервных волокон содержат значительное количество мелких плотных митохондрий, нейротрубочек, нейрофиламентов, липидных гранул и ве-

зикул. К. К. Mustakallio, U. Kiistala (1967) полагают, что это свидетельствует об интенсивной функциональной связи между клетками Меркеля и нервными волокнами, и также описывают наличие синапсоподобного уплотнения плазмолеммы базального аксона в месте контакта с клеткой Меркеля. Цитоплазма последней в области синапсоподобного контакта содержит скопления специфических плотных округлых и осмиофильных гранул размером 65—180 нм, окруженных мембраной толщиной 5 нм. Наличие этих гранул является одной из характерных особенностей клеток Меркеля. Осмиофильные включения присутствуют и в других отделах цитоплазмы и, помимо размерных характеристик, обнаруживают различия в своем внутреннем строении. Примечательно, что гранулы аналогичной структуры имеются в различных нервных клетках, характеризующихся наличием моноамина, и содержатся в прессо- и хеморецепторах. Среди этих специфических гранул встречаются свободные, более значительные по размерам плотные тела, также окруженные мембраной, и многочисленные мелкие электронно-плотные частицы в 20 нм, по-видимому, гликогенной природы (рис. 52).

Клетки Меркеля в эпидермисе человека, по нашим данным, встречаются довольно редко. Специфические внутрицитоплазматические гранулы имеют меньшие размеры и количество их относительно невелико. Синапсоподобные структуры и нервные волокна практически не определяются. В клетках довольно хорошо по сравнению с базальными кератиноцитами развиты пластинчатый комплекс и цитоплазматическая сеть. В цитоплазме содержатся также немногочисленные тонофиламенты, не образующие пучков, рибосомы и митохондрии. Данные о происхождении и функции клеток Меркеля крайне малочисленны и противоречивы. В. L. Mungert (1965) на основании морфологического сходства этих клеток с кератиноцитами полагает, что они являются продуктом дифференцировки последних. А. S. Breathnach (1971b) считает, что клетки Меркеля развиваются из нейроэктодермы и вместе с периферическими нервами мигрируют в эпидермис. По мнению R. K. Winkelmann (1977), их источником является цепочка нейронов, расположенная вдоль спинного мозга у эмбриона. Вместе с этим К. В. English (1977) на основании изучения морфогенеза волосяных дисков (тактильные рецепторы)



Рис. 52. Клетка Меркеля в эпидермисе 3-недельного младенца. Плазмолемма на границе с кератиноцитами (К) содержит десмосомы (Д). В цитоплазме определяется большое количество осмиофильных гранул (Г), везикул (В), пластинчатый комплекс (ПК), немногочисленные лизосомы (Л) и митохондрии (Мх) (БМ — базальная мембрана; ПД — полудесмосомы). $\times 13\,300$ (A. S. Brethnach, 1971).

в коже крыс приводит к выводу о возможности происхождения клеток Меркеля из кератиноцитов. Большинство исследователей предполагают, что в функциональном отношении эти клетки тесно связаны с механорецепторной чувствительностью эпидермиса. А. Iggo (1966) с помощью гистологических и электрофизиологических методов исследования показал, что слабое механическое воздействие на области эпидермиса, содержащие клетки Меркеля (меркелевский клеточно-нервный комплекс), вызывает устойчивый разряд импульсов высокой частоты в афферентных нервных волокнах.

L. H. Bannister, W. C. Hamann (1977) считают, что комплекс, образованный клеткой Меркеля и концевой нервной пластинкой, по своей структурной организации приспособлен к восприятию сил, перпендикулярных этой клетке, которые возникают при растяжении кожи и имеют противоположное направление.

Вопрос о происхождении и функции клеток Меркеля тесно связан с проблемой иннервации эпидермиса. Несмотря на то что в настоящее время многие авторы допускают возможность проникновения нервных волокон в эпидермис вплоть до рогового слоя с сохранением шванновской оболочки (К. Hashimoto, 1972) или ее утратой, строгих доказательств присутствия нервных волокон в эпидермисе нет. Дело не только в том, что большинство сведений об иннервации эпидермиса получено на основании данных световой микроскопии с использованием в основном методов серебрения, определения холинэстеразной активности и флюоресцентной техники и не является абсолютно достоверным. Значительные сложности представляет также и анализ результатов электронно-микроскопических исследований ввиду большого сходства в строении базальных мембран эпидермиса и шванновских клеток, крайней неровности рельефа пограничной зоны между эпидермисом и дермой, при которой тангенциальная направленность среза могла создавать иллюзию проникновения отростков внутрь эпидермиса.

В связи с этим нельзя не учитывать мнение А. Bouglond (1976), который после многолетних свето- и электронно-микроскопических исследований иннервации кожи приходит к выводу, что нервные волокна в физиологических условиях не проникают в эпидермис.

Аналогичные данные приводит К. Hashimoto с соавт. (1977), обнаруживая проникновение в базальный слой эпидермиса человека шванновских клеток и дендритов, контактирующих с меланоцитами при их стимуляции или в результате ультрафиолетового облучения.

Общая характеристика некоторых органелл эпидермальных клеток

Обобщая свето- и электронно-микроскопические данные о наличии, строении и локализации некоторых наиболее важных органоидов эпидермальных клеток, прежде всего следует подчеркнуть, что и в настоящее время они во многом недостаточно полны, а часто и противоречивы. Так, наличие пластинчатого комплекса и цитоплазматической сети одними авторами принимается, другими же отвергается вообще. А такие структуры, как митохондрии, в световом микроскопе довольно сложно отличить от пигментных гранул, тонофибрилл и кератогиалиновых гранул.

Только с помощью электронной микроскопии окончательно доказано наличие митохондрий в клетках всех слоев эпидермиса, кроме рогового. По сравнению с таковыми других видов эпителия они отличаются меньшим количеством и размером, а их форма чаще овальная. В структурном отношении они не имеют особых различий. Следует лишь отметить, что наружная и внутренняя митохондриальные мембраны в клетках нижних слоев росткового слоя часто разделены относительно широким светлым промежутком. Кроме того, многие митохондрии находятся на различных стадиях набухания с просветлением матрикса и частичным разрушением крист, что может свидетельствовать об их функциональной активности. Наибольшее количество митохондрий определяется в клетках базального слоя. Их несколько меньше в шиповидном слое и особенно в малозернистом, где они подвергаются деструкции. В клетках базального и шиповидного слоя митохондрии часто локализируются вблизи ядра. Внутри отдельных митохондрий, расположенных вблизи меланосомных комплексов, иногда содержатся мелкие меланиноподобные гранулы. Единичные митохондрии структурно связаны с липидными гранулами. Количество митохондрий в кератиноцитах тонкого эпидермиса и в неороговевающем эпите-

ли, а также в меланоцитах, клетках Лангерганса и Меркеля заметно больше, чем в кератиноцитах толстого эпидермиса подошвы и ладони.

Лишь немногие авторы описали наличие пластинчатого комплекса в виде вакуолярных структур над верхним полюсом ядра базальных клеток, используя метод суправитального окрашивания нейтральным красным (W. Montagna, 1962). Большинство исследователей отрицали его присутствие в клетках эпидермиса. Электронно-микроскопический метод исследования также не дал окончательного ответа на этот вопрос. В настоящее время большинство авторов полагают, что если пластинчатый комплекс и имеется в цитоплазме кератиноцитов, то он находится в слаборазвитом состоянии в виде изредка обнаруживаемых двойных мембранных структур или скопления мелких везикул вблизи ядра.

В некератиноцитах эпидермиса, а также в многослойном плоском неороговевающем эпителии пластинчатый комплекс развит значительно лучше и часто имеет даже классическое строение. Предполагается, что в эпидермисе он принимает участие в синтезе полисахаридов, а в неороговевающем эпителии — в водном обмене (A. S. Zelickson, 1963).

Типичная цитоплазматическая сеть в кератиноцитах эпидермиса также отсутствует. Она представлена главным образом в виде многочисленных везикул, содержащих или не содержащих на своей внутренней поверхности рибосомы (Михайлов И. Н., Михайлова Л. Н., 1966; E. Horstman, A. Knoор, 1958; A. S. Zelickson, 1963). Иногда вблизи ядра клеток базального и шиповидного слоя как случайные находки обнаруживаются короткие отрезки продольно перерезанных канальцев с немногочисленными рибосомами. В многослойном плоском неороговевающем эпителии цитоплазматическая сеть несколько более развита. Относительно хорошо она выражена в некератиноцитах эпидермиса (меланоциты, клетки Лангерганса и Меркеля).

Из остальных клеточных органоидов в клетках эпидермиса присутствуют немногочисленные лизосомы, кератиносомы зернистых и верхнешиповидных клеток, липидные гранулы, единичные микротрубочки и пиноцитозные вакуоли вблизи плазмолеммы на границе с базальной мембраной.

Тонофибриллы эпидермальных клеток

Особый интерес представляют морфология и функциональная роль тонофибрилл в эпидермальных клетках. Впервые их описал в эпидермисе L. Ranvier (1879) как особые внутриклеточные структуры, названные позднее Гайденгайном тонофибриллами. Они обладают анизотропией и хорошо окрашиваются гематоксилином Гайденгайна или по методу Маллори. Одни авторы даже описывали своеобразные «спиральные филаменты» — волокна Герсгеймера, переходящие по мостикам из клетки в клетку, другие, включая первых исследователей, использовавших электронно-микроскопический метод (W. E. Adolph et al., 1951; D. C. Pease, 1951), считали их артефактом фиксации. Лишь последующие исследования (E. Horstmann, A. Knoop, 1958; G. T. Odland, 1958; R. G. Hibbs, W. D. Clark, 1959, и др.) благодаря усовершенствованию электронно-микроскопической техники окончательно установили присутствие фибрилл в цитоплазме клеток эпидермиса.

Наши данные показывают, что в базальных клетках тонкого эпидермиса они не имеют строгого порядка в своем расположении. В центральных зонах цитоплазмы первичные филаменты 3—5 нм в диаметре образуют сеточку, в переплетах которой лежат рибосомы. Очевидно, здесь происходит их синтез и описанная картина представляет его морфологическое отражение. Здесь же лежат митохондрии с морфологическими признаками активной функции. Иногда отдельные филаменты как бы отщепляются от наружной мембраны митохондрий, создавая впечатление ее прямого участия в новообразовании филаментозного материала (Михайлов И. Н., 1968; Виноградова Е. В., Михайлов И. Н., 1974).

Кроме первичных филаментов, в цитоплазме присутствуют тонофибриллы большего диаметра — около 7—8 нм. Наиболее вероятно, что первичные филаменты или созревают, увеличивая свою толщину, или сливаются попарно, образуя тонофибриллу. Одновременно с возрастанием толщины увеличивается и их длина. Сформированные тонофибриллы образуют короткие пучки, заканчивающиеся вблизи десмосом, соединяющих соседние базальные кератиноциты. В других районах цитоплазмы, включая околядерную зону, они лежат беспорядочно.

Таким образом, в настоящее время можно считать доказанным, что базальные клетки являются местом активного внутриплазматического синтеза фибриллярного белка (Михайлов И. Н., 1968; Михайлов И. Н., Виноградова Е. В., 1973; Дебов С. С. и др., 1974; K. Fukuyama, W. L. Epstein, 1966, 1968, и др.). По-видимому, формирующиеся здесь тонофибриллы еще не несут активных опорно-защитных функций. Однако в толстом эпидермисе пучки тонофибрилл имеют значительную степень развития и образуют мощные тяжи, ориентированные преимущественно по направлению к базальной мембране. Подходя к ней, тяжи разветвляются на отдельные пучки, заканчивающиеся в области полудесмосом. Очевидно, в этом случае тонофибриллярный аппарат уже имеет выраженную опорную функцию, играя роль своеобразных пружин при механических нагрузках на кожу с поверхности при хождении.

Сформированные тонофибриллы объединяются в пучки диаметром 40—50 нм и более и в них начинает выявляться периодичность, характеризующаяся чередованием темных и светлых участков. Величину ее трудно определить. Подобную периодичность тонофибрилл описали также F. Kallman, N. K. Wessells (1967) в эпидермисе и эпителии слизистой оболочки рта эмбрионов мышей *in vivo* и *in vitro*. Между тонофибриллами в пучке содержится аморфное вещество.

Представление о тонофибриллах как о трубчатых структурах с оболочкой толщиной около 3 нм (E. Horstmann, A. Knoor, 1958, и др.) подтверждения не получило.

В клетках шиповидного слоя тонофибриллы имеют специфическую ориентацию. Образую концентрические сгущения вокруг ядра, они создают оригинальную подвешивающую конструкцию, защищающую ядро от перемещений и сдавливания (рис. 53). Кроме этого, имеются пучки тонофибрилл, пересекающие клетку в различных направлениях и соединяющие противоположные поверхности клеток. Они также оканчиваются в области десмосом и дают ответвления к околядерному сгущению фибрилл. Таким образом, в шиповидной клетке вместе с околядерным футляром формируется своеобразный тонофибриллярный каркас, помогающий клетке удерживать свой объем или восстанавливать его после сдавливания. Если учесть, что соседние клетки прочно

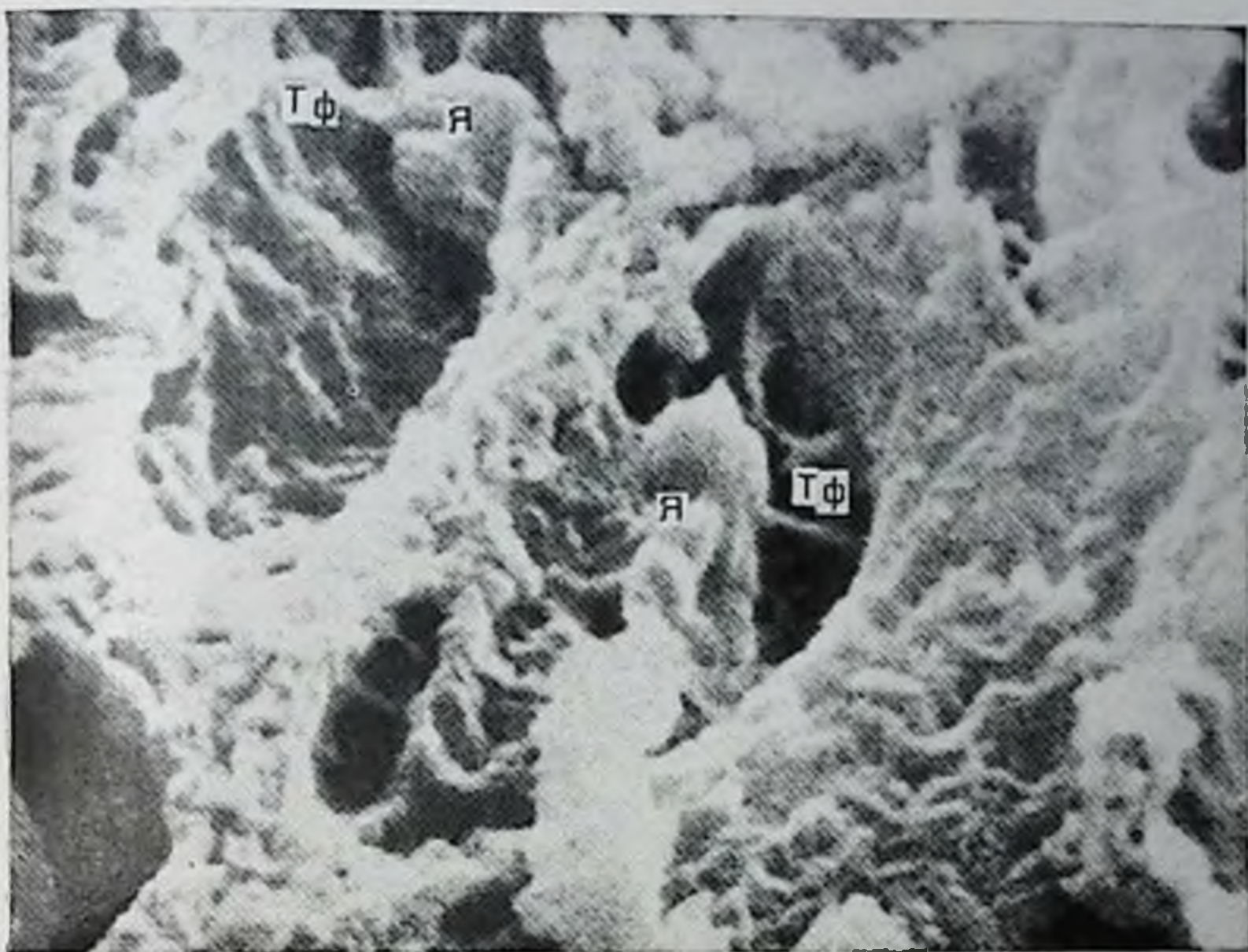


Рис. 53. Пучки тонофибрилл (Тф) в виде своеобразных «растяжек» фиксируют ядро (Я) в объеме клетки. РЭМ. X 7000.

связаны друг с другом в области десмосом, а в этих зонах заканчиваются (прикрепляются) пучки тонофибрилл, то возникает как бы единая каркасная тонофибрилярная система клеток шиповидного слоя. При этом тонофибриллы не переходят из клетки в клетку, как это полагали ранее, а разделены десмосомами.

В схеме расположения внутриклеточных фибрилл, которую приводят Н. Charles, F. G. Smiddy (1957) в отличие от предлагаемой нами (рис. 54), не учитывается наличие фибриллярного каркаса вокруг ядра и дается лишь плоскостное изображение пучков тонофибрилл, соединяющих противоположные десмосомы. Авторы не делают попыток показать расположение тонофибрилл в объеме клетки и не обсуждают их функциональное значение.

В зернистых клетках четкая ориентированность фибрилл нарушается. Они приобретают беспорядочное сетчатое расположение, параллельное поверхности эпидермиса, утрачивают связь с десмосомами и покрываются массами кератогиалина.

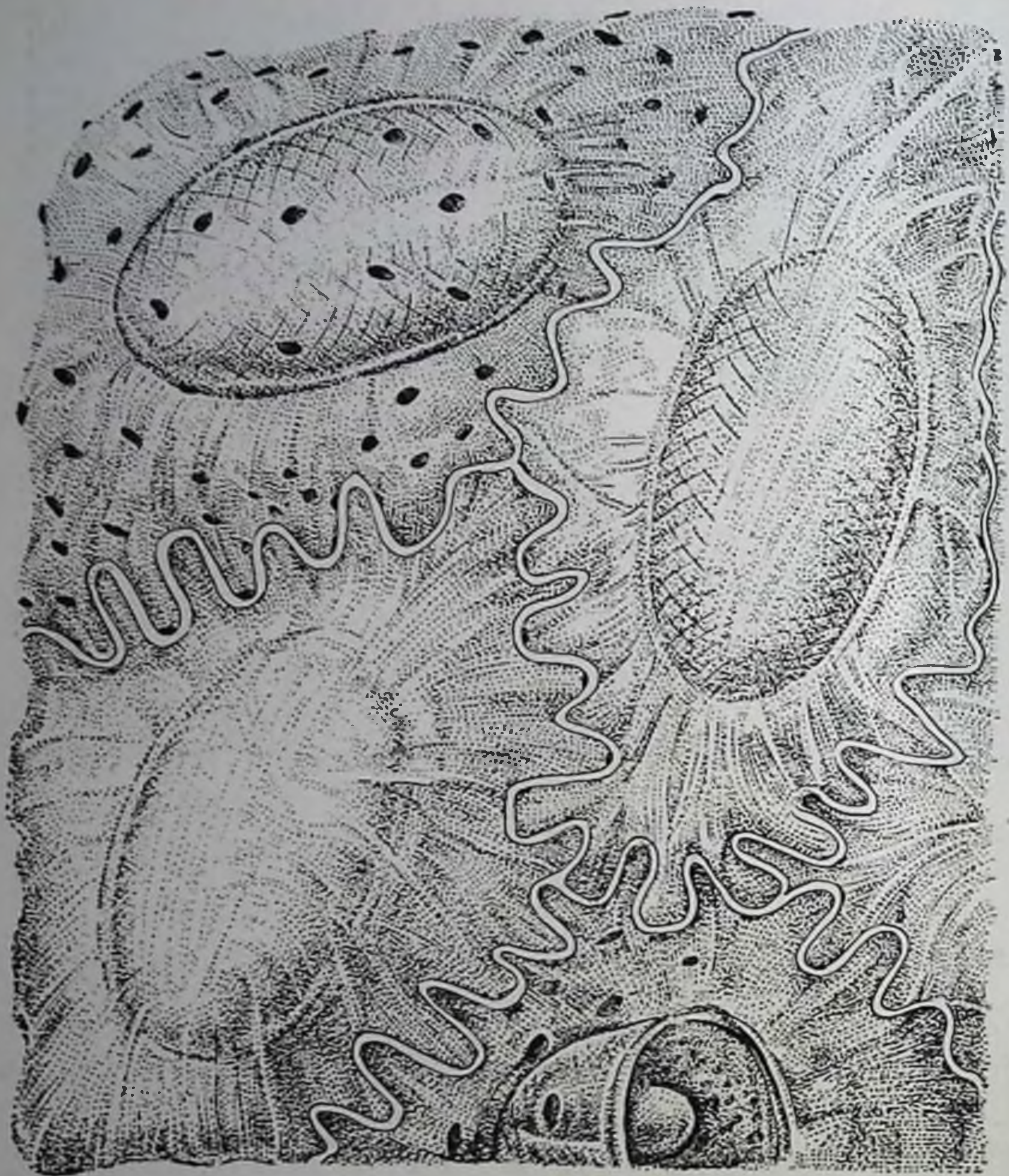


Рис. 54. Объемное схематическое изображение тонофибрилярного каркаса клеток шиповидного слоя.

Таким образом, средний (шиповидный) слой клеток в тонком эпидермисе и шиповидный и базальный слои в толстом эпидермисе, очевидно, выполняют амортизационно-защитные функции, которые обусловлены специальной ориентацией тонофибрилярного аппарата. Внутриклеточная фибриллярная конструкция защищает не только саму клетку и ее ядро от различных механических повреждений, но, объединяясь в систему, предохраняет от такого воздействия подлежащие базаль-

ные клетки, синтезирующие фибриллярный белок и несущие камбиальную функцию.

Такое представление о функции тонофибрилярного аппарата в клетках эпидермиса имеет определенную механистичность. Несомненно, что и цитоплазма клеток, и их ядра с жидким содержимым и эластичными оболочками сами по себе способны противостоять физическим воздействиям и фибриллярный каркас помогает им в этом.

Химически основным белковым компонентом тонофибрилл является фиброзный α -протеин (К. М. Rudall, 1952). Очищенный от различных белковых примесей, он получил наименование «прекератина» (А. Г. Matolt-sy, 1975) и имеет типичную α -кератиновую решетку размером $5,1 \times 9,7$ Å. Аминокислотный состав прекератина (см. табл. 6) свидетельствует о низком содержании цистина $1/2$ и пролина, что может объяснять относительно высокую растворимость тонофибрилл. Макромолекула прекератина, основным компонентом которого является α -протеин с низким содержанием серы, хорошо стабилизирована. D. Skegгow (1974) считает, что его молекулярная субъединица построена из трех цепочек с чередующимися α -спиральными зонами шириной 20 нм.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭПИДЕРМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Структурные механизмы, осуществляющие соединение эпидермальных клеток друг с другом, имеют большое значение для понимания функциональной морфологии эпидермиса. Они не только объединяют клетки в единую и непрерывную систему, но и обуславливают их прочное и весьма эластичное соединение. Оба эти свойства позволяют эпидермису подвергаться растяжению, сдавливанию и другим изменениям при механических нагрузках без утраты своей целостности.

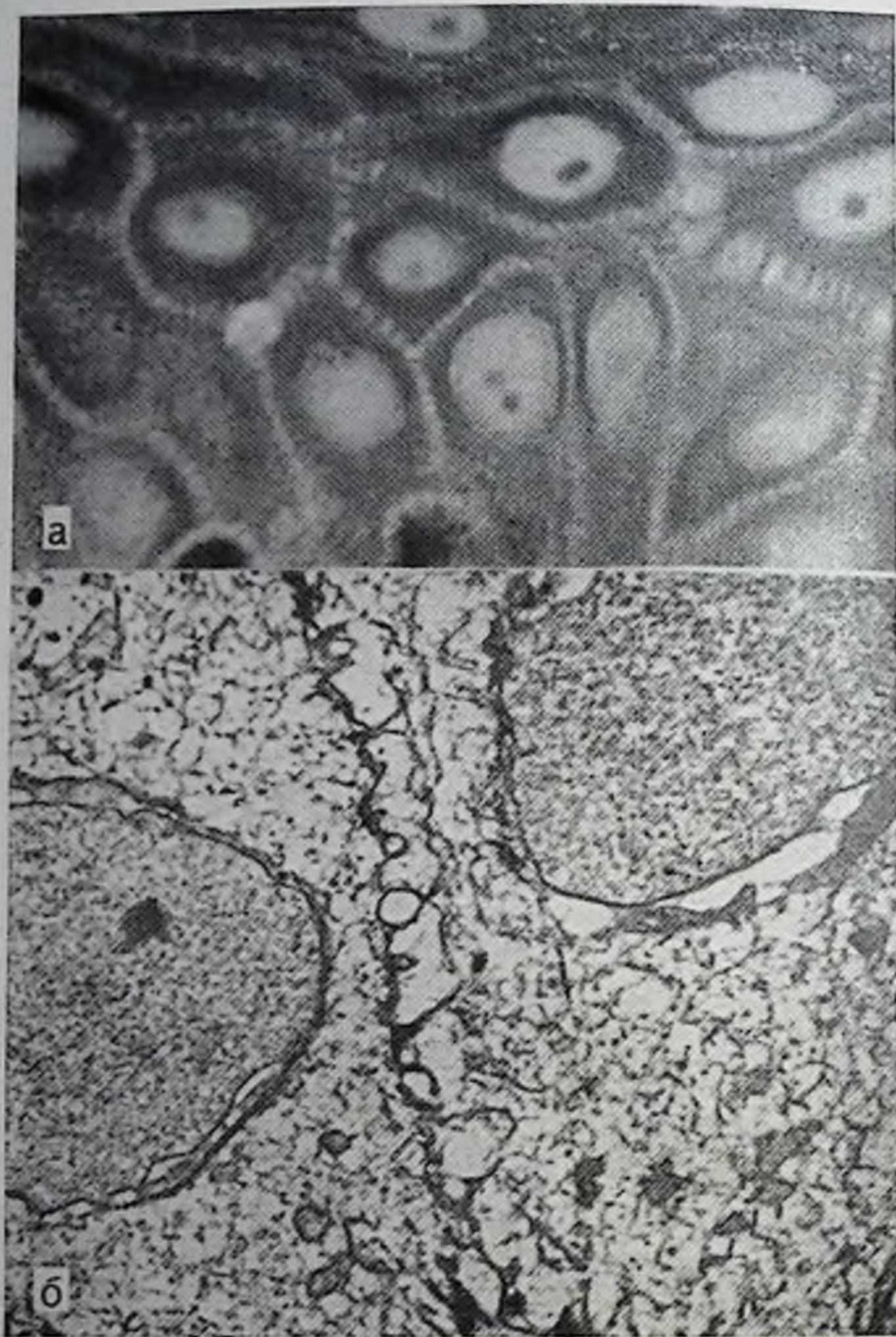
Как показали исследования Е. В. Виноградовой (1976), коллагеновый и эластический каркас дермы благодаря своеобразию архитектоники и физико-механическим свойствам волокнистых структурных элементов активно участвует в предохранении эпидермиса от перерастяжения и разрывов.

Изучение взаимосвязи эпидермальных клеток имеет также весьма существенное значение и при исследовании обменных процессов, протекающих между ними, особенно ввиду отсутствия внутриэпидермальных кровеносных сосудов. Даже самый тонкий эпидермальный пласт практически непроницаем с поверхности для большинства жидких и газообразных веществ, что во многом обусловлено особенностями соединения эпидермальных клеток друг с другом.

Несмотря на то что механизмы соединения эпидермальных клеток свыше 100 лет являются предметом многочисленных исследований и дискуссий, они остаются в настоящее время еще недостаточно изученными. Наиболее демонстративна в структурном отношении межклеточная связь в шиповидном слое. При исследовании в световом микроскопе хорошо видно, что соседние клетки этого слоя разделяет довольно четкая щель шириной в среднем 0,9—1,5 мкм, в которой заметны поперечные перемычки, так называемые межклеточные мостики, отстоящие друг от друга на 0,3—0,6 мкм. Толщина мостиков колеблется в пределах 0,1—0,2 мкм (см. рис. 16, рис. 55).

Наличие этих мостиков или шипов впервые обнаружил G. Bizzozzo (1871), отметив существование в середине каждого из них узелка (узелок Биццоцера). Это послужило основанием для обозначения всего слоя как шиповидный. В 1879 г. L. Ranvier дал первое описание внутриклеточных фибрилл, полагая, что они переходят через мостики из клетки в клетку. С этого времени по существу и возникло общепринятое представление о синцитиальной связи между клетками эпидермиса и других видов эпителия. Длительное время считали, что через мостики как через каналы осуществляется обмен веществ между эпителиальными клетками. Несмотря на попытку J. Schaffer (1927) рассматривать эпидермальные клетки как замкнутые системы и впервые употребившего для наименования узелка Биццоцера — Ранвье термин «десмосома», понятие «синцитий» господствовало до середины XX века. Даже первые электронно-микроскопические исследования из-за несовершенства техники не смогли с достоверностью опровергнуть эту трактовку. Работы А. Я. Прокопчук, А. И. Ювенченко (1962), И. Н. Михайлова, Л. Н. Михайловой (1966), G. T. Odland (1958), E. Horstmann, A. Knoop (1958), R. G. Hibbs, W. D. Clark (1959), D. W. Fawcett (1961) и др. восстановили концепцию J. Schaffer убедительно доказали, что эпидермальные клетки изолированы друг от друга, пучки тонофибрилл не переходят из клетки в клетку, а заканчиваются в области десмосом.

Однако с помощью электронной микроскопии было установлено, что плазмолеммы соседних эпидермальных клеток разделены узкой щелью шириной лишь в 12—15 нм. Десмосомы также находятся на значительно меньшем расстоянии друг от друга, чем по данным световой микроскопии (см. рис. 55). Таким образом, свето-микроскопическое понятие «межклеточный промежуток» не соответствует электронно-микроскопическому. Путем измерений нами установлено, что видимый в световом микроскопе межклеточный промежуток включает в себя: истинное межклеточное пространство с ограничивающими его плазматическими оболочками и две узкие зоны цитоплазмы обеих контактирующих клеток, примыкающие к цитолемме (эктоплазма). Эти зоны цитоплазмы отличаются по своей структуре от расположенных глубже участков. Они менее электронно-плотны (особенно одна из них), содержание в них



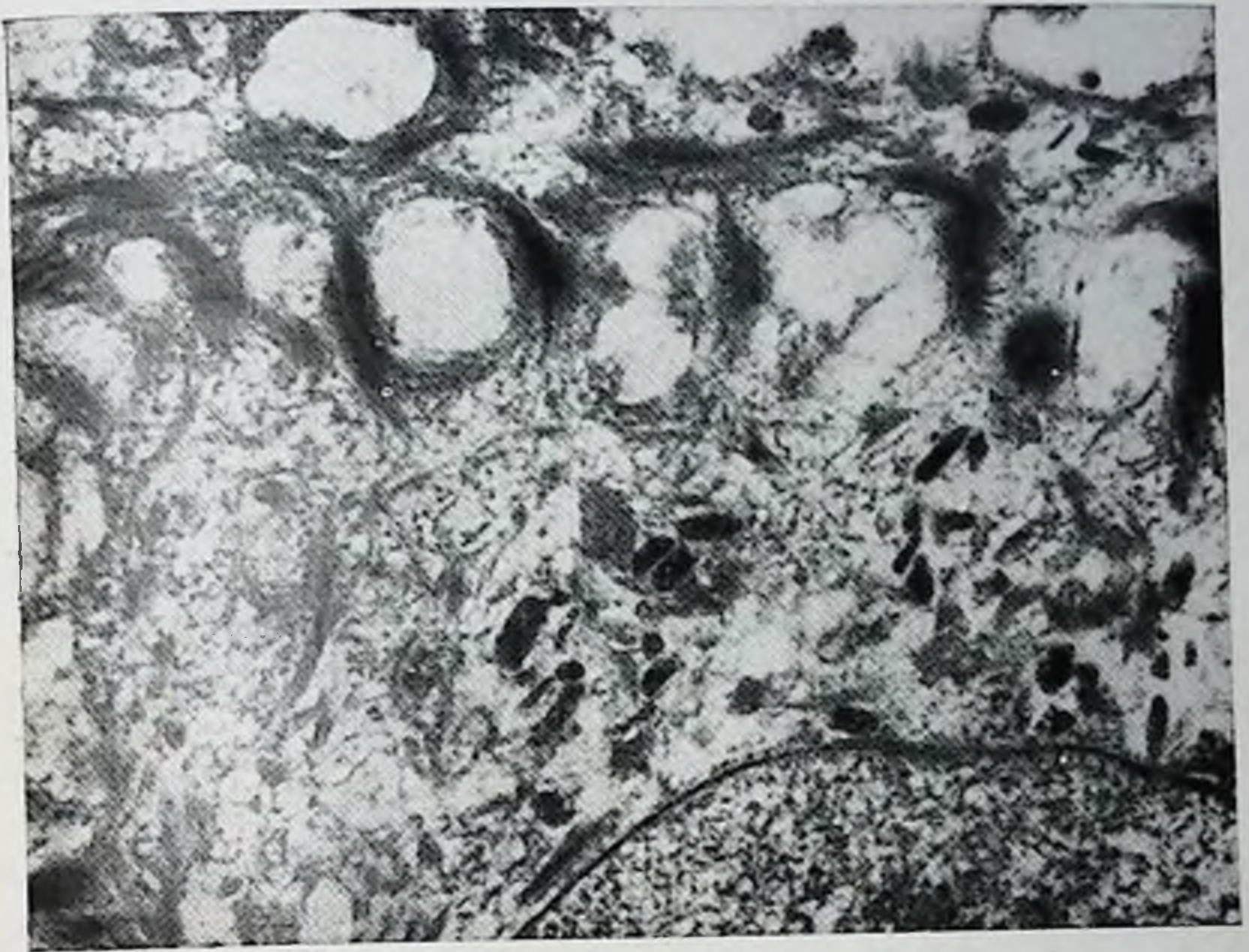
55

Рис. 55. «Межклеточный промежуток» в эпидермисе живота по данным световой (а — полутонкий срез) и электронной (б) микроскопии.

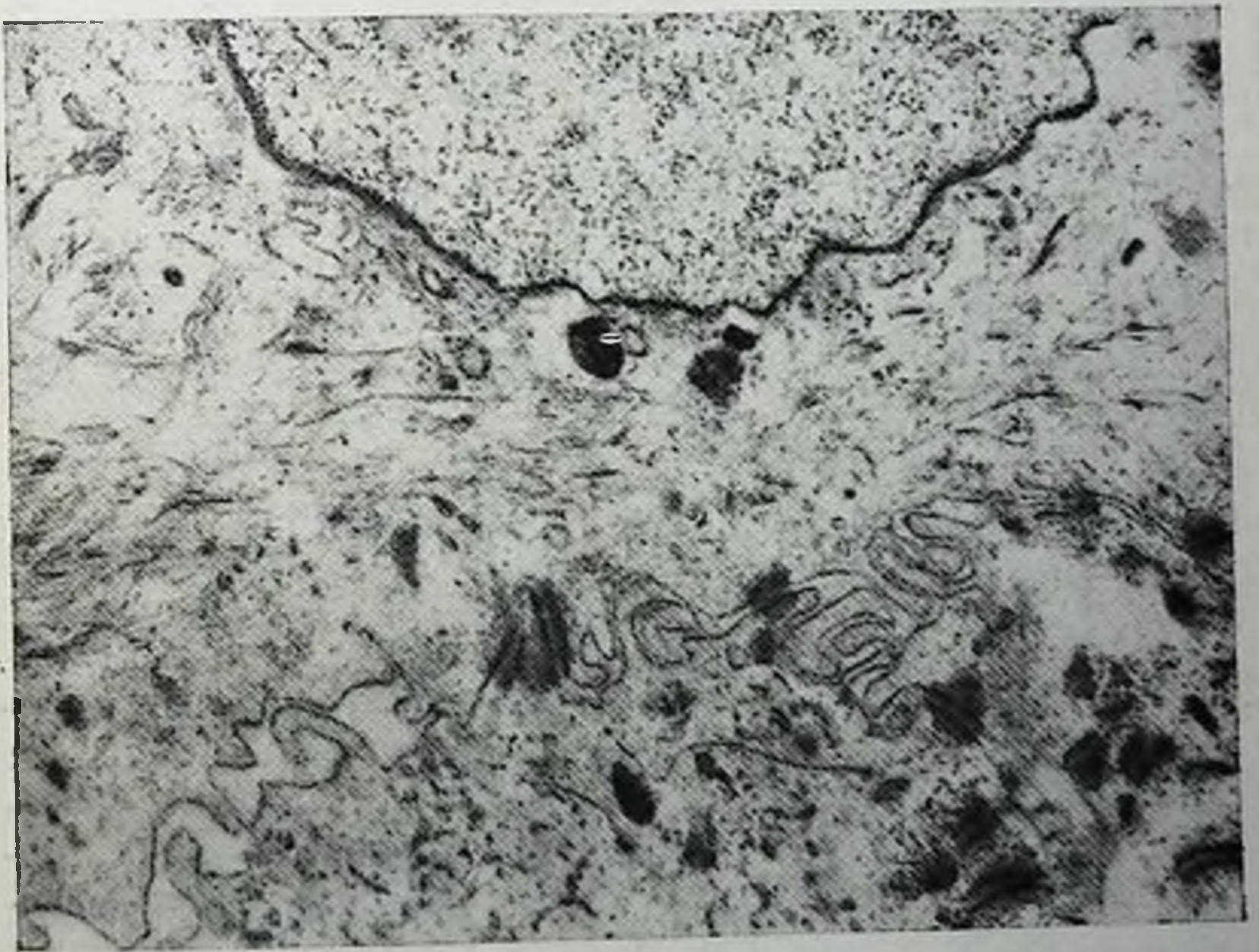
а — ок. 8, об. 100; б — $\times 7500$.

Рис. 56. В зоне контакта базальной и шиповатой клетки округлые и овальные участки просветления эктоплазмы создают впечатление локальных расширений межклеточного промежутка. $\times 19\,900$.

Рис. 57. Многочисленные выросты плазмолеммы образуют сложные шиповидные соединения двух кератиноцитов в зоне межклеточной границы. $\times 23\,400$.



56



57

цитоплазматических компонентов значительно уменьшено, что и создает впечатление локальных расширений межклеточных промежутков (рис. 56). В них преимущественно содержатся гистохимически выявляемые полисахариды (Михайлов И. Н. и др., 1970). Согласно электронно-гистохимическим исследованиям, при обработке рутением красным и лантаном полисахариды определяются также в области десмосом и примыкающих к ним сгущений тонофибрилл (см. рис. 26). Нам кажется целесообразным обозначить весь этот комплекс как «зону межклеточных границ», оставив термин «межклеточный промежуток» в качестве ультраструктурного понятия. Плазмолеммы в этой зоне могут иметь относительно ровные контуры или характеризуются значительной складчатостью и образуют свободные и взаимопроникающие выросты различной формы и глубины, которые подобно застежке «молния» соединяют клетки друг с другом (рис. 57).

Помимо такого зубчатого или шиповидного соединения, плазмолеммы соседних клеток толщиной 7—8 нм связаны друг с другом с помощью десмосом. Последние представляют собой симметричные и строго параллельные участки уплотнения и некоторого утолщения (15 нм) соседних клеточных оболочек протяженностью в 120—350 нм, разделенные промежутком в 30—40 нм. Симметричные участки уплотнения и утолщения клеточной оболочки в зоне десмосомы F. T. Odland (1950) обозначил как «прикрепляющие пластинки», а E. Horstmann, A. Knoор (1958) — как α -слой. Внутри десмосомального промежутка хорошо различимы центральная (5 нм) и две боковые (2,5 нм) ламеллы мелкозернистого строения, отделенные друг от друга и от плазмолеммы более светлыми полосками шириной 4—6 нм. По нашим данным, боковые ламеллы являются непосредственным продолжением наружного листка клеточной оболочки (рис. 58). Ширина внутреннего пространства десмосомы обычно больше межклеточного промежутка. Со стороны цитоплазмы к уплотненному участку плазмолеммы примыкает сгущение тонофибрилл, отделенное от него узкой относительно светлой зоной в 8 нм.

Длительное время полагали, что тонофиламенты прикрепляются к уплотненному участку плазмолеммы в зоне десмосомы. D. E. Kelly (1966) убедительно показал, что основная масса тонофиламентов, подходя к десмо-



Рис. 58. Зона контакта двух клеток шиповидного слоя. Плазмолеммы трехслойного строения ограничивают межклеточный промежуток (МП) со слабоконтрастным веществом и образуют микровыросты. В десмосомах хорошо различимы центральная ламелла (ЦЛ), две боковые (БЛ), являющиеся продолжением наружного листка плазмолеммы (показано стрелками), и светлая зона (СЗ), отделяющая утолщенную пластинку (Пл) десмосом от пучка тонофибрилл (Кс — кератиносомы). $\times 90\ 000$.

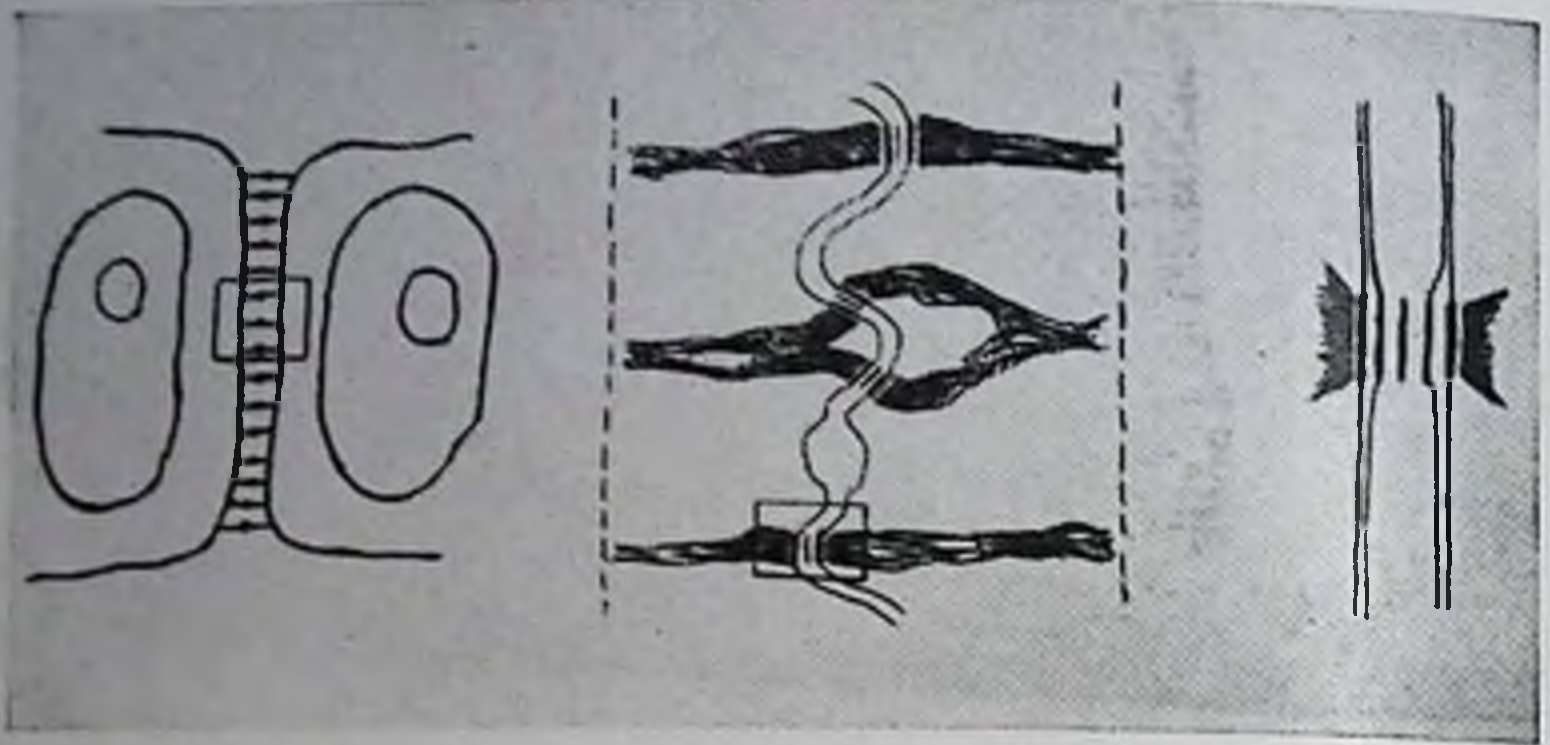


Рис. 59. Схематический рисунок строения светомикроскопического межклеточного промежутка, включающего по данным электронной микроскопии зону межклеточных границ и десмосомы.

сомальной пластинке, на некотором расстоянии от нее делает петлю и возвращается обратно в цитоплазму. Только отдельные тонофиламенты прикрепляются к ней. Перекрест петель и образует сгущение филаментов диаметром 4—5 нм, которое отделено от пластинки указанным выше узким светлым промежутком и получило наименование «спектрин». При больших увеличениях и хорошем разрешении электронного микроскопа в этой светлой зоне можно, однако, различить немногочисленные поперечные филаментозные структуры, соединяющие десмосомальную пластинку и сгущение тонофиламентов. Эти филаментозные структуры могут представлять структурированные полисахариды, присутствие которых можно считать доказанным в области десмосом и прилежащих пучков тонофиламентов.

Таким образом, два пучка тонофибрилл, шиповидные выросты плазматических оболочек и одна или две десмосомы являются аналогом межклеточных мостиков, определяемых в световом микроскопе (рис. 59).

Строение зоны межклеточных границ имеет значительные индивидуальные особенности, а также различается по слоям эпидермиса, внутри одного и того же слоя и даже вокруг одной клетки. Как правило, ширина межклеточных промежутков наименьшая в базальном слое (10—15 нм). Она постепенно увеличивается по направлению к роговому слою, достигая 30 нм в зернистом слое. Одновременно с этим уменьшается коли-

чество десмосом и сглаживаются контуры плазмолеммы, что приводит к уменьшению количества зубчатых и шиповидных соединений в зернистом слое и особенно между роговыми чешуйками. Между ними возникает новый полюсный тип соединения, когда узкий конец одной клетки входит в соответствующее углубление соседней (рис. 60).

В межклеточных промежутках зернистого слоя увеличивается количество электронно-плотного цементирующего вещества и оно приобретает в отдельных участках пластинчатое строение. Между роговыми чешуйками со значительно расширенными межклеточными промежутками на фоне гомогенного по своей структуре электронно-плотного вещества часто обнаруживаются скопления зернистых осмиофильных гранул, располагающихся преимущественно вблизи плазмолеммы. Особенно часто такие образования, дающие положительную реакцию на липиды (Михайлов И. Н. и др., 1970), обнаруживаются в верхних отделах рогового слоя, в участках физиологического слушивания.

В ряде случаев в базальном и шиповидном слоях межклеточные промежутки имеют значительные локальные расширения, в которых содержатся микроворсинки различной формы и размеров, а также отростки подлежащих и вышележащих клеток, в том числе и отростки некератиноцитов (рис. 61). Особенно расширены межклеточные промежутки в эпителии слизистой оболочки с обилием микроворсинок (рис. 62).

В межклеточных промежутках содержится также бесструктурное вещество повышенной электронной плотности, окрашиваемое рутением красным и лантаном и представляющее, по-видимому, полисахариды. Особенно хорошо оно выявляется после предварительной обработки фосфорно-вольфрамовой кислотой (рис. 63).

На рис. 64 представлены основные типы межклеточных соединений в различных слоях эпидермиса человека с некоторыми морфометрическими характеристиками. Они показывают, что взаимосвязь эпидермальных клеток как бы усложняется от базального слоя к шиповидному, а затем наступает ее постепенное «упрощение». В многорядном шиповидном слое наиболее сложное в структурном отношении соединение определяется в средних отделах, где оно равномерно выражено по всей поверхности клеток полигонально-округлой фор-



Рис. 60. Полосный тип соединения между роговыми чешуйкам и. X 45 000.

мы. В зернистом и роговом слоях одновременно с изменением формы клеток в овальную и почти плоскостную (роговые чешуйки) взаимосвязь на апикальной и дистальной поверхности ослабевает и усиливается в концевых (боковых) отделах. От базального к роговому слою возрастает ширина межклеточных промежутков от 10—15 до 20—30 нм и толщина клеточной оболочки от 7—8 до 12—15 нм.

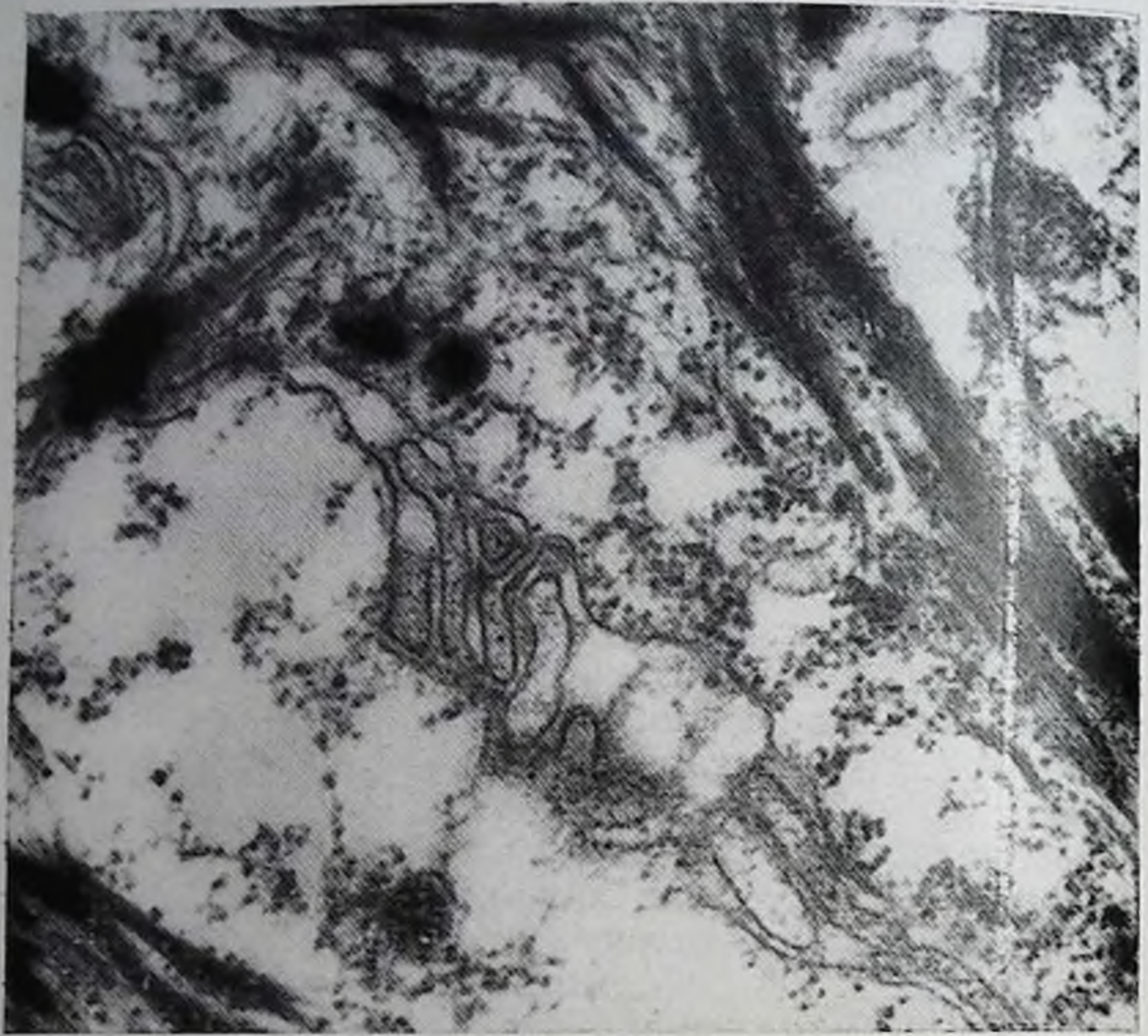
Можно предположить, что особенности взаимосвязи между клетками различных слоев эпидермиса находятся в функциональной зависимости от растяжимости эпидермиса. В его верхних отделах и базальном слое она тесно связана с наличием поверхностных складок и бороздок с одной стороны и эпидермальных гребешков и дермальных сосочков с другой. В шиповидном слое межклеточная взаимосвязь определяется лишь сложным зубчато-волнообразным соединением, которое можно рассматривать как своеобразные запасные складки.

Описанная ультраструктурная организация десмосом имеет некоторые отличия в клетках других слоев эпидермиса. В базальном слое десмосомы меньших размеров и многие из них характеризуются гомогенной плотной внутренней структурой без продольных ламелл, а некоторые содержат тонкие поперечные перегородки, т. е. имеют характер септальных десмосом, наличие которых в эпидермисе человека отмечали также М. Русес, О. Вгаип-Falsov (1968).

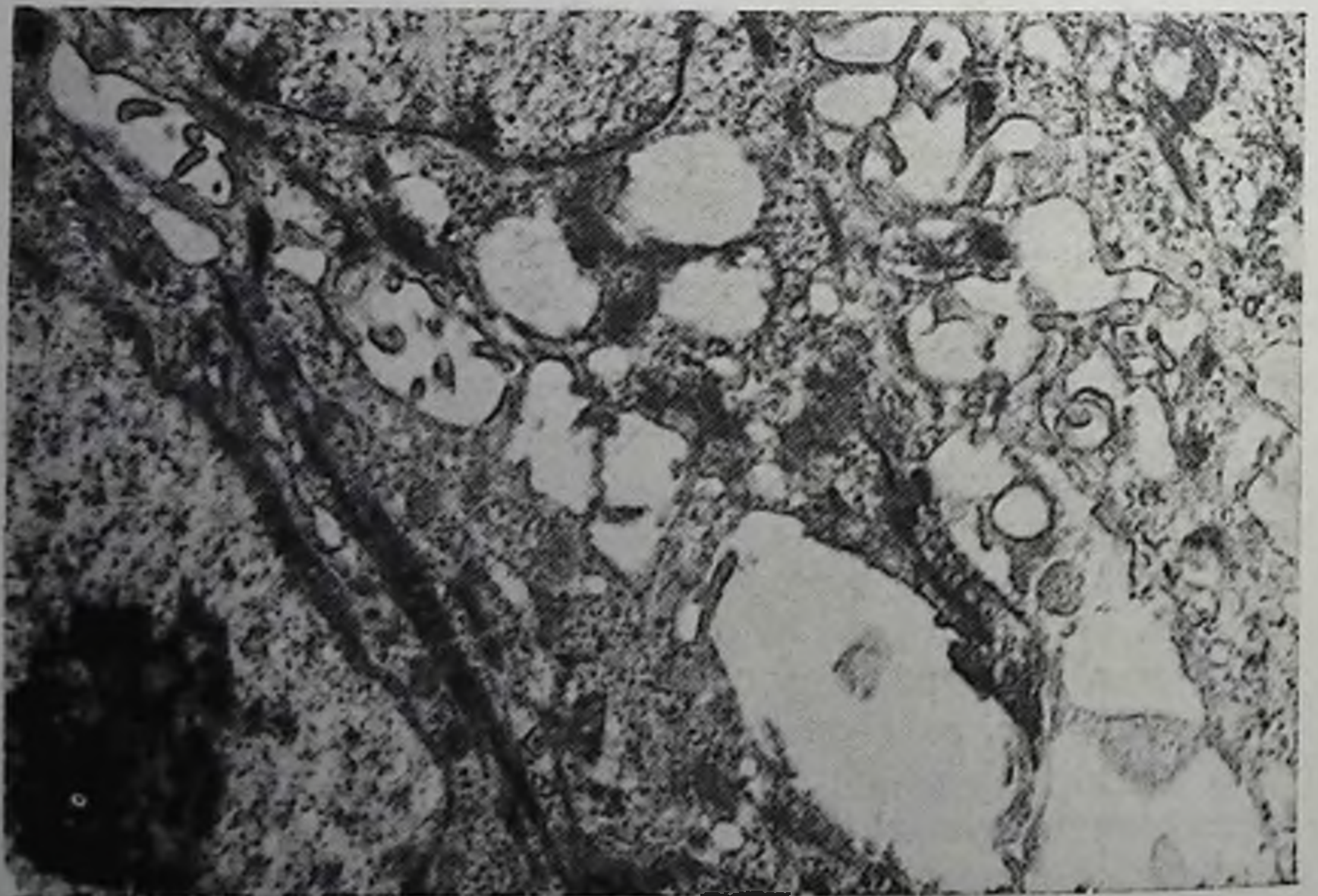
Подобную же септальную структуру имеют полудесмосомы, расположенные на границе с базальной мембраной. Их десмосомальный промежуток шириной 15—20 нм или заполнен гомогенным электронно-плотным веществом, или содержит тонкие поперечные перегородки (септы).

Следует еще раз подчеркнуть, что десмосомы обнаруживаются также между базальными кератиноцитами, клетками Меркеля, меланоцитами и отростками последних. Плазмолемма клеток Лангерганса десмосом не содержит.

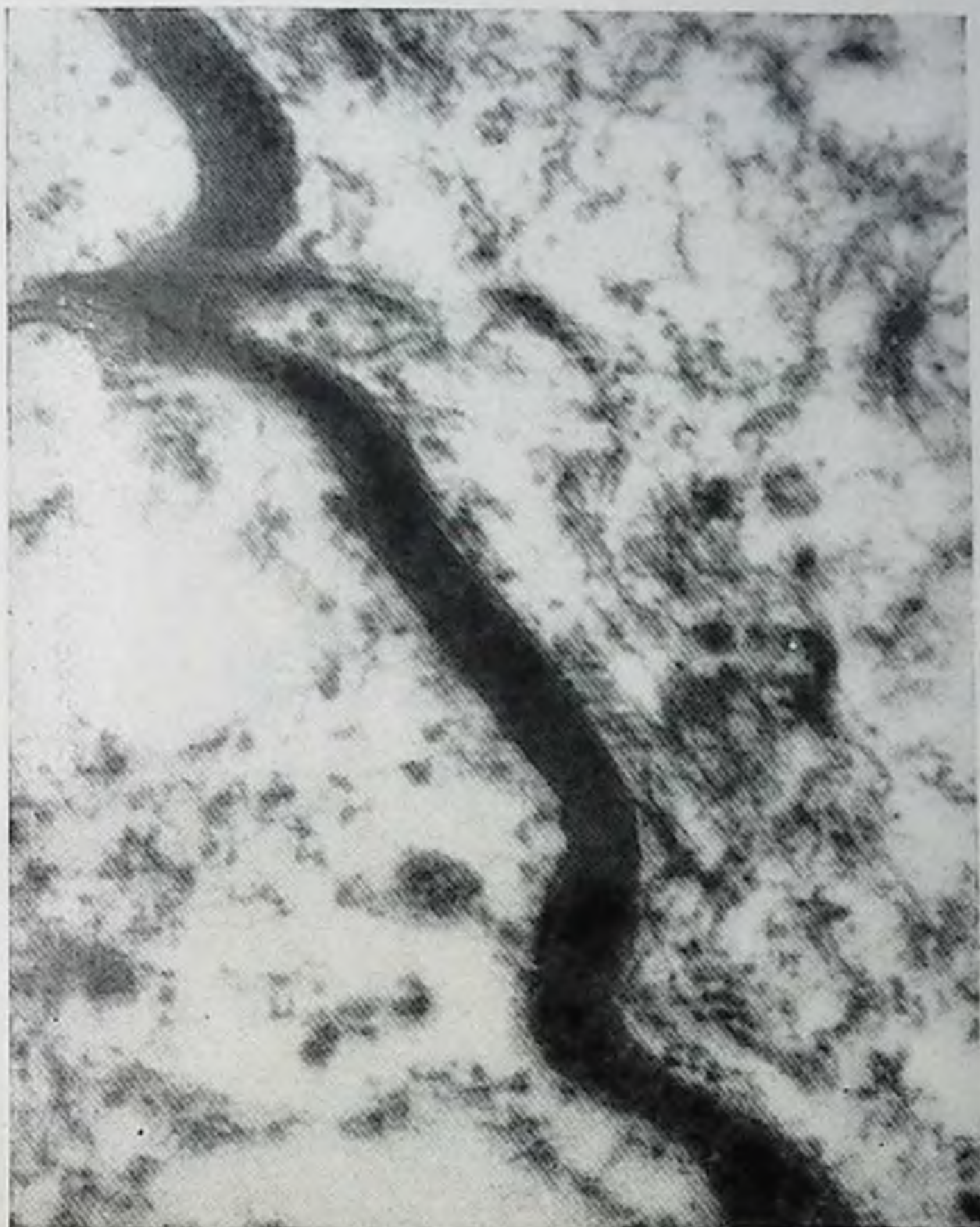
Ширина внутридесмосомального промежутка постепенно возрастает в среднем от 20 нм в базальном слое до 40 нм в роговом. Толщина уплотненного участка плазмолеммы увеличивается с 8 до 15—30 нм в клетках зернистого и рогового слоев (рис. 65).



61



62



63

Рис. 61. Усложнение связи между клетками шиповидного слоя за счет микровыростов сложной конфигурации, глубоко проникающих в соседнюю клетку. $\times 38\ 200$.

Рис. 62. Локальные расширения межклеточных промежутков шиповидного слоя эпителия слизистой оболочки с поперечно перерезанными отростками соседних и подлежащих клеток. $\times 15\ 000$.

Рис. 63. Несколько расширенный межклеточный промежуток шиповидного слоя заполнен веществом полисахаридной природы. Обработка ФВК с последующей окраской рутением красным. $\times 78\ 000$.

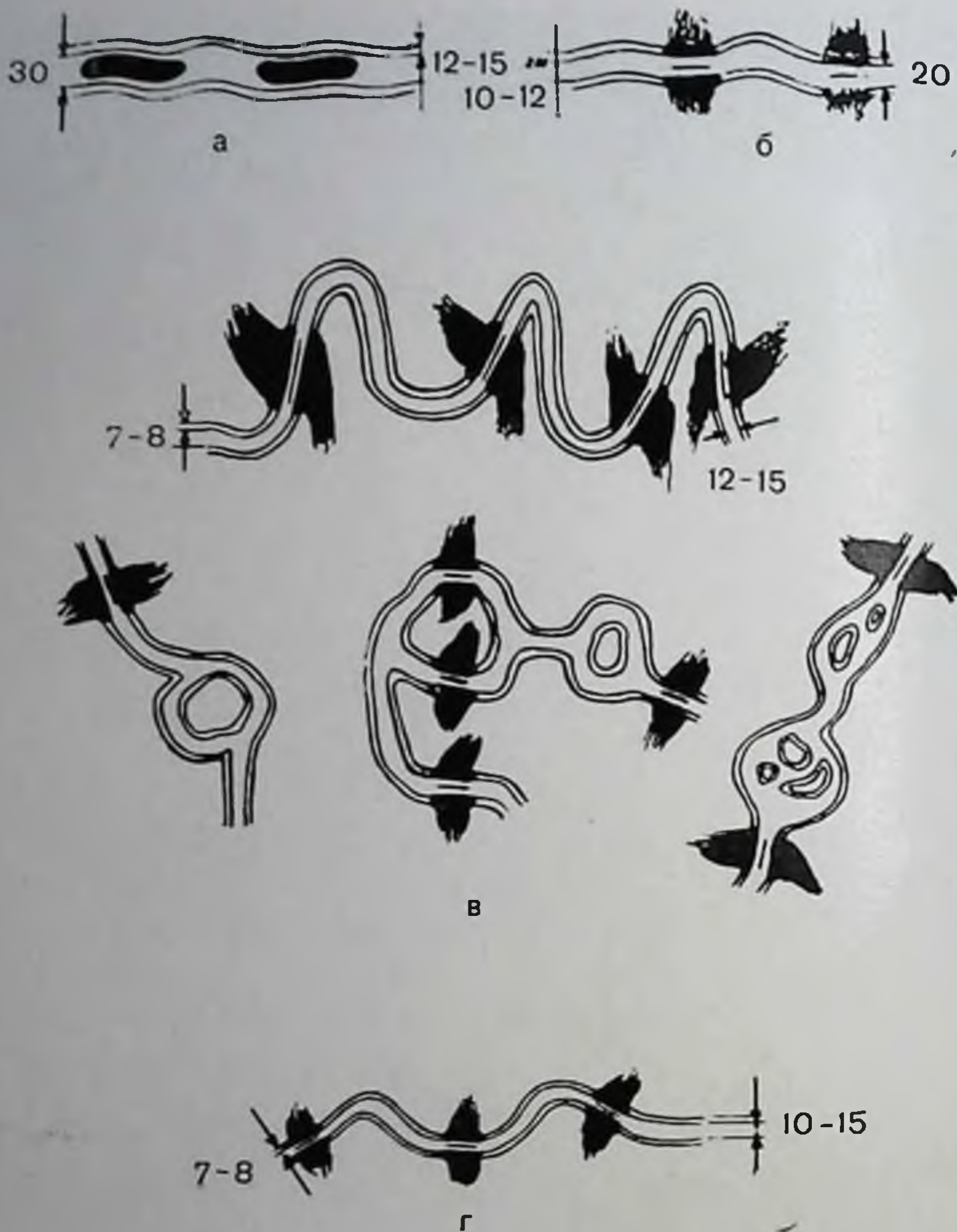


Рис. 64. Типы межклеточных соединений в эпидермисе человека. а — роговой слой; б — зернистый; в — шиповидный; г — базальный. Размеры в нанометрах.

В зернистом слое на границе с роговым десмосомы утрачивают внутреннюю ламеллярную структуру, центральная часть десмосомального промежутка заполнена гомогенно-контрастным веществом, отделенным узким светлым промежутком от уплотненного участка цитоплазматической оболочки. Пучок тонофибрилл, подходящий к десмосомам, резко укорачивается и в роговых чешуйках полностью исчезает. Уплотненный в зоне десмосомы участок плазмолеммы становится слабо различимым за счет общего увеличения толщины всей кле-

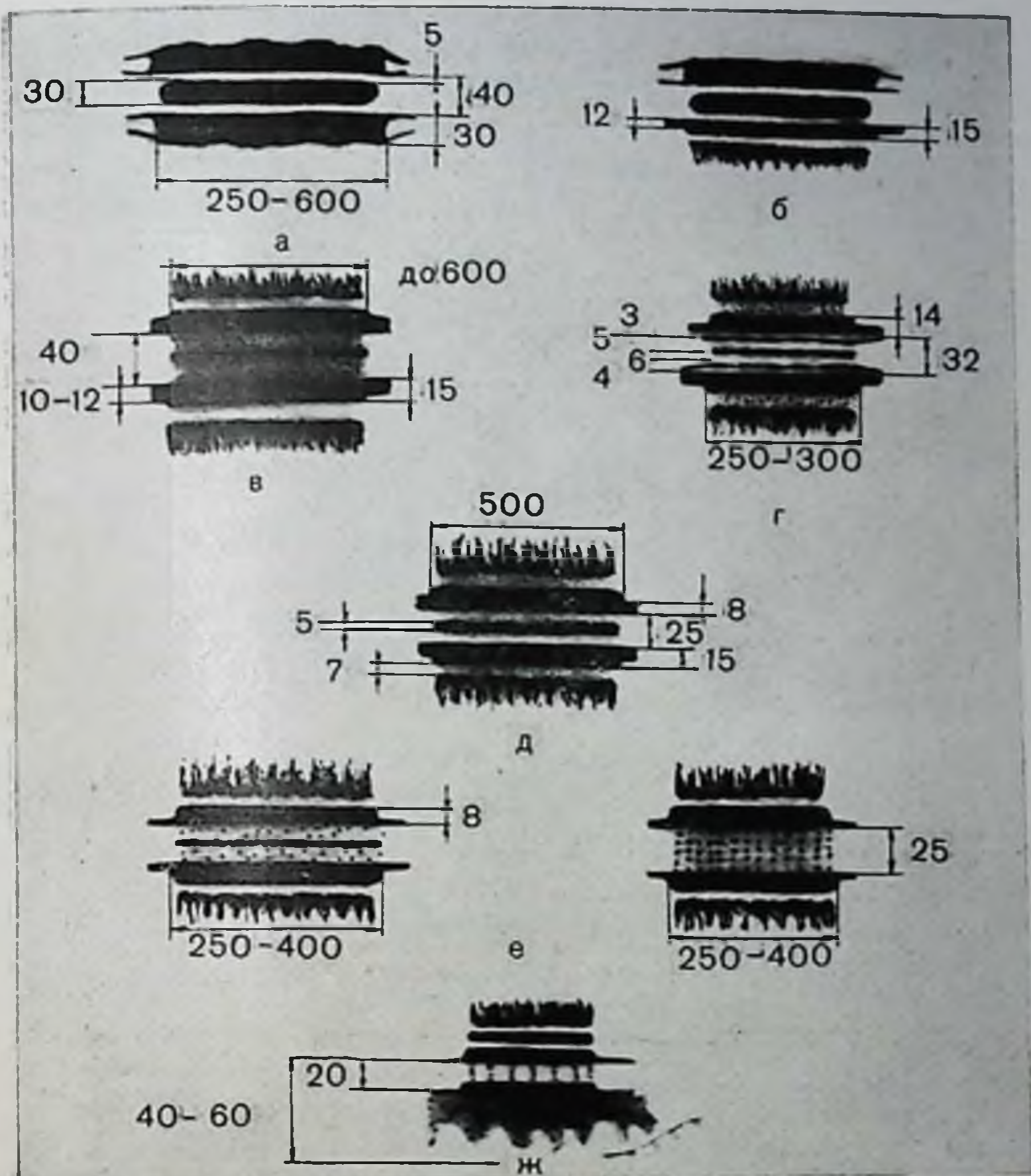


Рис. 65. Десмосомы различных слоев эпидермиса человека. а — роговой слой; б — зернисто-роговой; в — зернистый; г — шиповидный; д — базально-шиповидный; е — базальный; ж — полудесмосома. Размеры в нанометрах.

точной оболочки, особенно в роговом слое. При отслоении роговых чешуек происходит отрыв десмосом по боковой светлой полоске, расположенной вблизи плазмолеммы.

Следует учитывать, что некоторые детали тонкого строения десмосом при электронно-микроскопическом исследовании зависят от примененного фиксатора (Н. Е. Каггер, 1960). Например, при использовании перманганата калия центральная ламелла сливается с двумя боковыми и образует сплошную гомогенную линию

Аминокислотный состав белка изолированных десмосом
эпидермиса носа коровы (А. Г. Matoltsy, 1975)

Аминокислоты	Аминокислотные остатки ¹	Аминокислоты	Аминокислотные остатки
Аспарагиновая кислота	101,6	Цистин ¹ / ₂	Следы
Треонин	57,9	Метионин	23,7
Серин	70,6	Изолейцин	55,8
Глютаминовая кислота	136,4	Лейцин	101,6
Пролин	45,4	Тирозин	21,3
Глицин	80,3	Фенилаланин	34,9
Аланин	73,8	Лизин	56,4
Валин	63,9	Гистидин	20,6
		Аргинин	55,9

¹ Количество аминокислотных остатков на 1000 после 24-часового гидролиза.

в центре десмосомального промежутка. По данным J. Zvága (1976), в десмосомах избирательно выявляются фосфатиды. Глицерофосфатиды диффузно распределяются как в цитоплазме, так и в десмосомах. Суммарный химический анализ десмосом, изолированных из эпидермиса носа коровы, показывает, что они содержат 76% белка, 17% углеводов и 10% липидов.

Как видно из табл. 4, в белке преобладают глютаминовая и аспарагиновая кислоты, лейцин, глицин, аланин и серин. Имеются также следы цистина. Углеводы почти полностью состоят из гексоз с небольшим количеством сиаловой кислоты. В состав липидов входит 40% холестерина и 60% фосфолипидов. Содержание последних особенно высоко в утолщенной части плазмолеммы десмосомального комплекса (G. B. Wislocki et al., 1951). Обнаруживаются также следы нейтрального жира, триглицеридов и свободных жирных кислот (C. J. Skerrow, A. G. Matoltsy, 1974; A. G. Matoltsy, 1975). По данным этих авторов и результатам наших исследований, в десмосомальном промежутке присутствует гликопротеид, определяемый электронно-гистохимически, который, возможно, участвует в создании клеточной адгезии.

Функциональное значение десмосом не выяснено до настоящего времени. Положение о том, что образование десмосом или замыкающих пластинок свидетельст-

вует о способности двух подобных клеток к взаимодействию и объединению с образованием организованного скопления клеток (D. W. Fawcett, 1961), подтверждается возникновением межклеточных связей и восстановлением десмосом в клетках амниона человека, культивируемых *in vitro* (G. Patrizi, 1967), а также прямой зависимостью между степенью сцепления клеток в развивающихся эпителиальных оболочках зародыша цыпленка и временем появления десмосом. J. Overton (1974) экспериментально показал, что в условиях культуры в суспензии разнородных клеток десмосомы избирательно образовывались только между эпителиальными клетками. При заживлении кожных ран эпидермальные клетки утрачивают свою взаимосвязь и становятся подвижными, приобретая способность к фагоцитозу (J. Odland, R. Ross, 1968).

По нашим наблюдениям, а также данным J. Odland, R. Ross (1968), C. B. Croft, D. Tagin, (1970), заживление эпидермиса человека и животных при нанесении линейных кожных ран имеет определенную и достаточно сложную морфологическую динамику. Через 12—24 ч начинается миграция клеток эпидермиса, которая заканчивается через 2—3 дня. Ей предшествует освобождение клеток от связи друг с другом. Шиповидный и десмосомальный характер соединения нарушается, что сопровождается значительными расширениями межклеточных промежутков. Десмосомы в базальном слое окружаются плазмолеммой одной из контактирующих клеток и мигрируют в глубину ее цитоплазмы (рис. 66). По мнению T. D. Allen, Ch. S. Potten (1975), нарушение десмосомальных контактов в верхних слоях эпидермиса при механическом удалении рогового слоя происходит под влиянием энзимов, содержащихся на поверхности плазмолеммы. Имеются определенные топографические различия в скорости разрушения этих связей. Так, по данным этих же авторов, десмосомы наиболее длительно сохраняются в эпидермисе стопы.

Мигрирующие клетки увеличивают свой объем, приобретают псевдоподиальные выросты, содержащие скопления свободных рибосом, и наползают на фибриноидный сгусток раневой поверхности. На границе между эпителиальными клетками и подлежащим фибрином очень быстро появляется базальная мембрана. Почти одновременно на плазмолемме этих клеток, граничащей

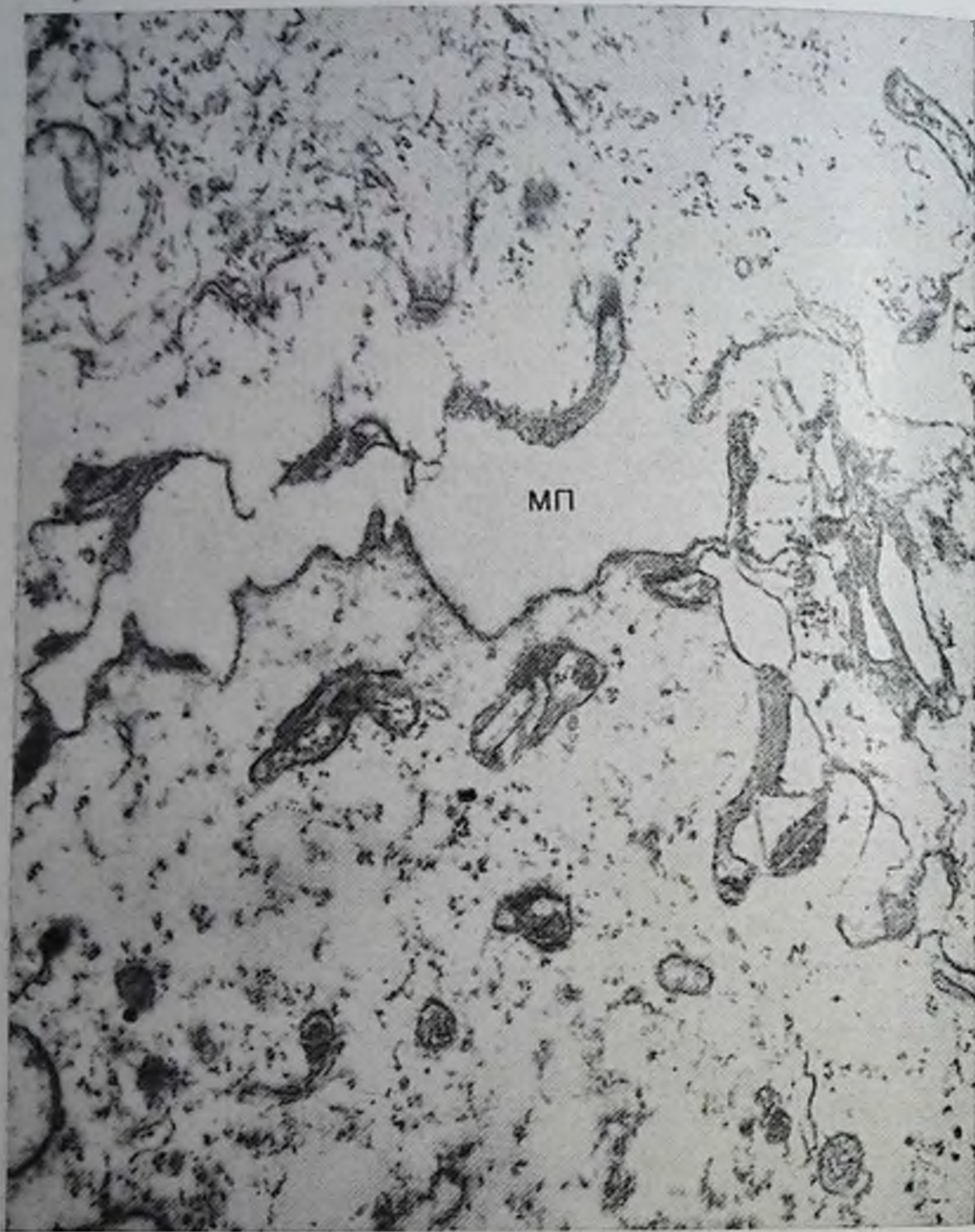


Рис. 66. Через 12 ч после нанесения линейного разреза на кожу крысы вблизи раневой поверхности в глубине росткового слоя возникают значительные расширения межклеточных промежутков (МП), а часть десмосом, окруженная плазмолеммой, инвагинируется внутрь цитоплазмы (показано стрелками). $\times 25\ 000$.

с мембраной, образуются полудесмосомы. Это является еще одним доказательством образования базальной мембраны эпидермальными клетками.

Характерно, что регенерирующие эпидермальные клетки способны фагоцитировать обрывки тканей, экссудат и фибрин. Некоторые клетки при этом подвергаются дегенерации. Еще в период миграции начинается дифференцировка эпидермальных клеток. Она выражается в увеличении количества цитоплазматических органелл, в том числе рибосом, митохондрий и тонофиламентов. По данным Y. Odland, R. Ross (1968), клетки шиповидного слоя образуются на 3—4-й день. Гранулы кератогиалина в верхних слоях еще отсутствуют, а с их появлением начинается процесс кератинизации.

Заживление раны сопровождается чередующимися вспышками митозов, интенсивность которых характеризуется убывающим градиентом от края раны (D. J. Sullivan, W. L. Epstein, 1963). Максимум отмечается вблизи раны, а на расстоянии 2—4 мм уровень митотической активности может соответствовать таковому в неповрежденной коже. Каждая из 2—3 вспышек продолжается 6—10 ч и сменяется периодом низкой митотической активности продолжительностью 12—18 ч. Первая вспышка может предшествовать или наступать после эпителизации раневой поверхности. Она достигает своего максимума в базальном и шиповидном слое через 48 ч. По данным W. C. Lobitz, J. V. Holyoke (1954), новый роговой слой образуется через 5 дней.

Большинство авторов рассматривают десмосомы как участки непосредственной механической связи клеток друг с другом, подчеркивая при этом структурную и функциональную изолированность эпидермальных клеток. Об этом, по их мнению, также свидетельствуют уплотнение или утолщение плазмолеммы, наличие межклеточного промежутка, содержащего ламеллярные структуры, отсутствие перехода из клетки в клетку тонофибрилл и указанная выше свободная подвижность клеток, возникающая при некоторых патологических условиях. Однако нельзя полностью отвергнуть и предположение о том, что уплотнения клеточных оболочек и ламеллярные структуры могут быть в какой-то степени результатом фиксации или другой обработки ткани и отсутствуют при жизни. Положение о том, что десмосомы представляют собой участки функциональ-

ного и морфологического единства клеток эпидермиса (К. Нана, 1960), можно рассматривать в настоящее время как общепринятое. М. G. Farquhar, G. E. Palade (1965) считают, что через десмосомы происходит обмен веществ между клетками. Другие авторы оценивают эти участки как специализированный путь межклеточной ионной диффузии из клетки в клетку (J. Sternlieb, 1969), допуская мысль о том, что десмосомы могут являться синаптической зоной.

Совершенно очевидно, что взаимосвязь между клетками эпидермиса не исчерпывается наличием специализированной формы межклеточного соединения в виде десмосомного аппарата. Извилистые плазмолеммы соседних эпидермальных клеток располагаются приблизительно параллельно друг другу на расстоянии 10—20 нм и имеют микроворсинки. Сложная складчатость плазмолемм способствует усилению процессов диффузии и перемещения за счет пиноцитоза больших молекул или частиц, проникновению между клетками эпидермиса отростков некератиноцитов или целых клеток (лейкоциты), относительно быстрой трансформации округлой базальной клетки в плоскую чешуйчатую, допускает значительные изменения в объеме клетки без дополнительного изменения ее общей поверхности, а также участвует в обеспечении прочного и эластичного соединения клеток друг с другом.

Вещества полисахаридной природы, содержащиеся в узких межклеточных промежутках, могут играть роль цементирующей субстанции, которая способствует прочному соединению плазмолемм соседних клеток. P. Weiss (1958) указывает на возможность прочного сцепления мембран в таких узких участках за счет сил Ван-дер-Ваальса с упорядоченным расположением молекул содержащегося здесь вещества.

L. G. Thaete, J. N. Grim (1974) экспериментально установили, что недостаток в пищевом рационе аскорбиновой кислоты вызывает нарушение межклеточных связей с фрагментацией тонофиламентов, уменьшением их количества и поперечных размеров десмосом.

J. A. A. Hunter с соавт. (1974а, б) показали, что под действием трения в коже человека через 5 мин появляется эритема, а через 15 мин возникают волдыри. Ранние ультраструктурные изменения, предшествующие образованию волдыря, характеризуются внутриклеточ-

ным отеком кератиноцитов верхних отделов росткового слоя с образованием в цитоплазме гранулярных и везикулярных структур. Усиление отека с разрывами плазмолеммы и выходом содержимого в межклеточные промежутки приводит к образованию полости в верхних отделах росткового слоя. Картина повреждения имеет значительное сходство с внутриэпидермальными изменениями при легких ожогах. Практически аналогичные изменения, также завершающиеся образованием волдыря, развиваются при создании локального вакуума на поверхности эпидермиса. В картине структурных изменений в клетках эпидермиса преобладают лишь процессы вакуолизации цитоплазмы. Характерно, что они не затрагивают меланоциты и клетки Лангерганса. Осложненная часть эпидермиса после эпителизации подлежащего участка подсыхает и отторгается. Образование волдыря в результате легкого ожога или трения нельзя рассматривать как сугубо местную реакцию. Хорошо известно, что подобные очаговые реакции кожного покрова могут возникать в результате аллергических реакций и даже гипнотического внушения.

ПОГРАНИЧНАЯ ЗОНА МЕЖДУ ЭПИДЕРМИСОМ И ДЕРМОЙ

Область соединения эпидермиса и дермы представляет особый интерес не только как граница тесной структурной взаимосвязи этих разнородных по эмбриогенезу тканей, но и как зона с выраженными барьерными функциями, через которую осуществляются обменные процессы между эпидермисом, не имеющим кровоснабжения, и подлежащей дермой. Эпидермис от дермы отделяет так называемая базальная мембрана. Ее свето- и электронно-микроскопическая трактовка до сих пор имеет значительные расхождения.

При свето-микроскопическом и фазово-контрастном методах исследования область дермо-эпидермального контакта выглядит как волнистая или зубчатая линия, образованная гребешками эпидермиса и цитоплазматическими отростками базальных клеток, внедряющимися в дерму. Степень ее извилистости имеет выраженные топографические различия (Михайлов И. Н., Виноградова Е. В., 1976). Там, где эпидермис относительно тонок (кожа живота, груди, конечностей и т. д.), ее контуры почти ровные. По мере нарастания толщины эпидермиса пропорционально возрастает неровность контуров, достигая своего максимума в коже подошвы, где наряду с гребешками и микрогребешками эпидермиса появляется множество микро- и ультравыростов цитоплазмы базальных клеток. Последние различимы только при электронно-микроскопическом исследовании.

Такая прямая зависимость между толщиной эпидермиса и увеличением неровности зоны дермо-эпидермального контакта, по-видимому, обусловлена не только созданием более благоприятных условий для питания эпидермиса, но и связана с усилением прочности его соединения с дермой.

Первые признаки появления микровыростов цитоплазмы базальных клеток отмечаются уже в коже новорожденных. К году они хорошо выражены и пограничная зона имеет типичное для данной области кожи строение, практически не отличающееся от такового у взрос-

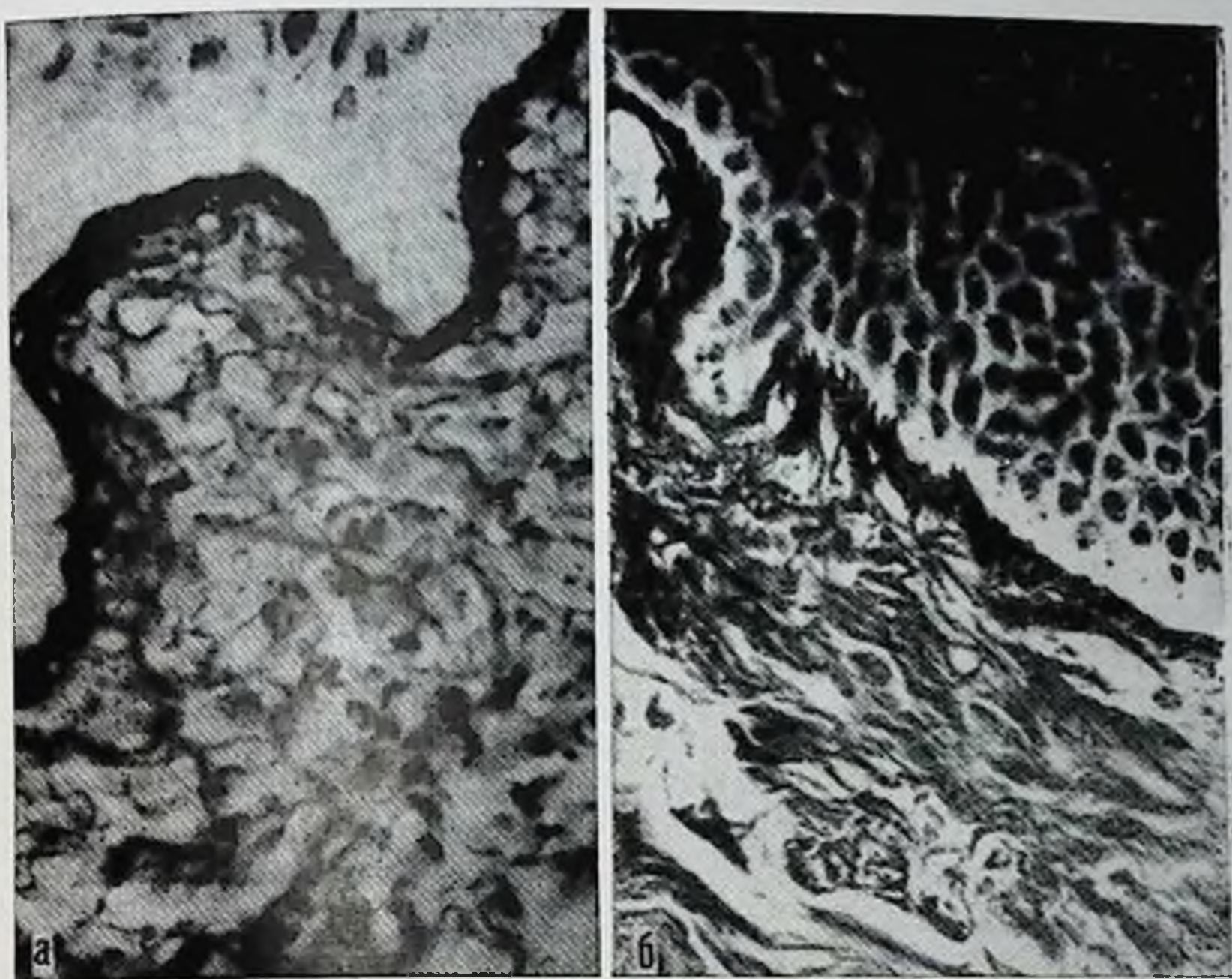


Рис. 67. В коже подошвы новорожденных субэпидермальное сплетение имеет относительно ровные контуры (а). В гребешках эпидермиса появляются первые микровыросты, количество и длина которых резко возрастают к 74 годам (б). Волокна сплетения приобретают дополнительно вертикальную ориентацию. Импрегнация по Футу. Ок. 8, об. 63.

лого. Для пожилого и старческого возраста характерно наличие длинных микровыростов цитоплазмы базальных клеток (рис. 67).

Таким образом, светомикроскопически термином «базальная мембрана» по существу обозначается целая структурная система, в которую входит ряд компонентов: плазмолемма базальных клеток и часть их цитоплазмы, собственно базальная мембрана, разделяющий их светлый бесструктурный слой и сплетение аргирофильных (ретикулярных) волокон. Наличие первых трех компонентов и детали строения каждого из них определяются лишь при электронно-микроскопическом исследовании. Мы обозначили эту область как «пограничная зона», оставив термин «базальная мембрана» за электронно-плотной полосой, непосредственно отделяющей эпидермис от дермы.

Средняя толщина базальной мембраны в эпидермисе человека составляет 40—50 нм. Более точное определение затруднено ввиду ее извилистых контуров и тангенциального характера срезов многих участков. Этим, возможно, и объясняется различная цифровая характеристика толщины базальной мембраны у разных авторов.

Электронно-микроскопически она имеет вид достаточно контрастной полосы с очень неровными контурами, строго повторяет рельеф дистального отдела плазмолеммы базальных клеток и отделена от нее относительно светлым бесструктурным промежутком шириной 30—40 нм. Базальная мембрана в одних случаях выглядит мелкозернистой, а в других в ней нечетко различимы тончайшие филаменты диаметром около 3—5 нм, что, возможно, свидетельствует о преимущественной ориентации филаментов в одном направлении и соответствует размерам первичных филаментов базальных клеток. Плазмолемма этих клеток содержит большое количество, так называемых, полудесмосом, отличающихся по своей структурной организации от десмосом. К ним подходят пучки тонофиламентов, особенно развитые в эпидермисе подошвы. Межклеточные промежутки базальных клеток, ампулярно расширяясь, открываются в область базальной мембраны (рис. 68).

Базальная мембрана практически тождественной ультраструктурной организации имеется под эндотелием капилляров и десцеметовой оболочки, эпителием органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и желез, эндотелием клубочков и эпителием канальцев почек, капсулы хрусталика и т. д. N. A. Kefalides (1975) считает, что разные виды базальных мембран отличаются процентным содержанием гликопротеина, ассоциированного приблизительно в равных пропорциях с помощью водородных, дисульфидных и альдегидпроизводных поперечных связей с белком, сходным с проколлагеном. Эти типы связей определяют высокую стойкость и нерастворимость базальной мембраны. По данным автора, в базальных мембранах отсутствуют фосфолипиды и холестерол, а также нуклеиновые кислоты и сульфатированные мукополисахариды.

В известной нам литературе не удалось обнаружить сведений об аминокислотном и углеводном составе ба-

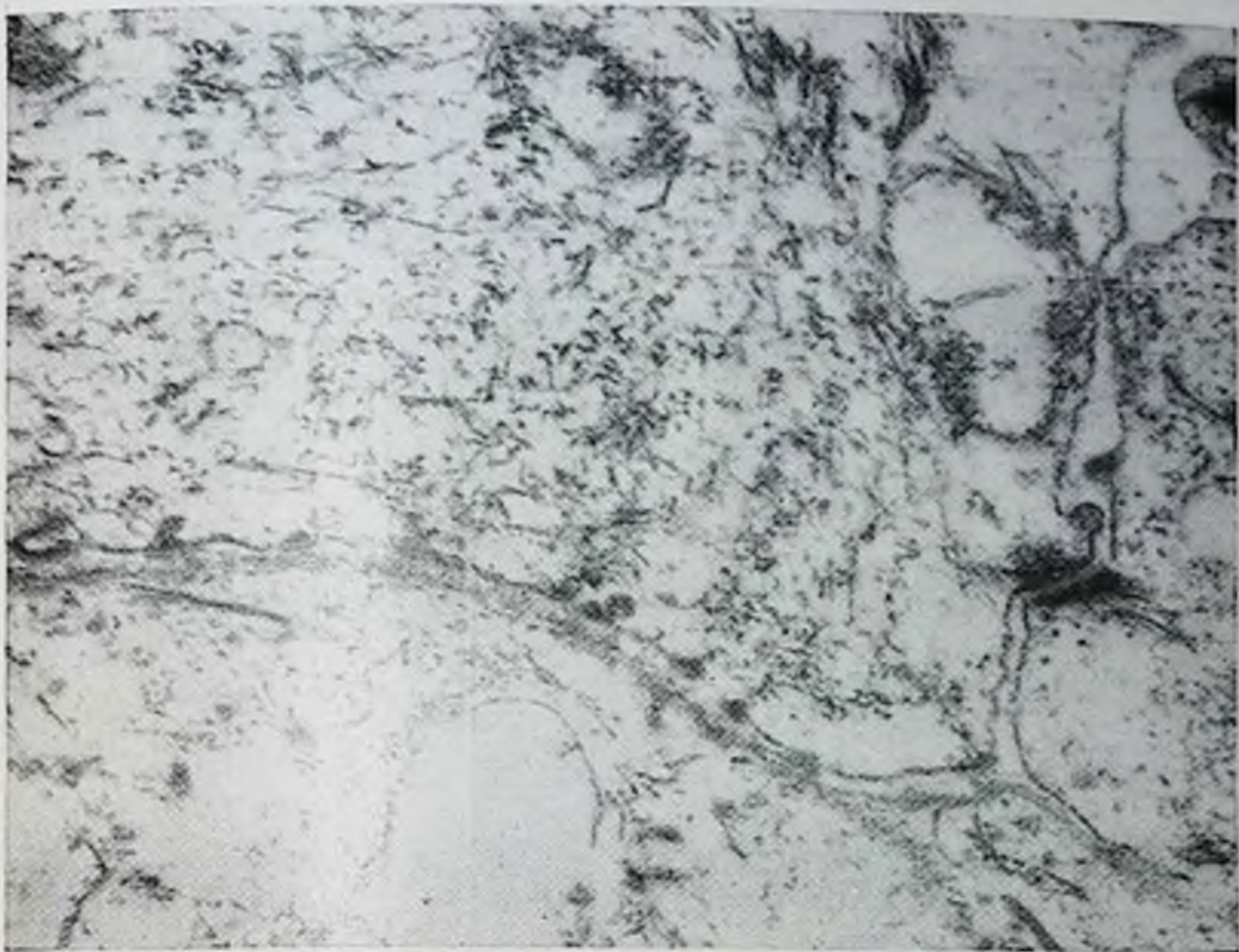


Рис. 68. Межклеточный промежуток между двумя базальными кератиноцитами имеет относительно ровные контуры и, ампулярно расширяясь, открывается на поверхность базальной мембраны. $\times 33\ 000$.

зальной мембраны человека, что, очевидно, связано с трудностью ее выделения в количествах, достаточных для анализа. Некоторое представление можно получить из анализа их содержания в базальных мембранах почечных клубочков и капсулы хрусталика человека (N. A. Kefalides, 1975) (табл. 5). Эти данные свидетельствуют об относительно высоком содержании пролина, гидроксипролина, гидроксизина и глицина, однако более низком, чем в ретикулине и коллагене (R. G. Spigo, 1970). Исключительно яркая флюоресценция базальной мембраны различных видов эпителия связана, по мнению F. W. Harrison с соавт. (1975), с высоким содержанием аспарагиновой и глутаминовой аминокислот. Присутствие в ней гликопротеинов подтверждается световой гистохимией (И. Н. Михайлов и др., 1970; Муравьева Г. Н., Фурманчук А. В., 1972; O. Braun-Falco, 1961; Montagna, 1962) и электронно-гистохимически путем окрашивания рутением и лантаном

Таблица 5

Аминокислотный и углеводный состав базальных мембран
(N. A. Kefalides, 1975)

Аминокислоты ¹	Почечные клубочки	Капсула хрусталика
Гидроксипролин	24,5	34,5
Лизин	26,4	19,4
Гистидин	18,7	15,2
Аргинин	48,3	39,5
3-Гидроксипролин	12,0	21,3
4-Гидроксипролин	53,0	85,0
Аспарагиновая кислота	70,0	57,0
Треонин	40,3	31,0
Серин	54,2	43,4
Глутаминовая кислота	101,3	94,4
Пролин	64,1	67,3
Глицин	225,2	260,0
Аланин	58,6	40,6
Цистин ^{1/2}	22,0	21,0
Валин	36,0	33,2
Метионин	7,0	5,0
Изолейцин	28,6	32,0
Лейцин	60,3	57,7
Тирозин	20,5	13,0
Фенилаланин	28,3	29,8

Углеводы, моль/100 г	Почечные клубочки	Капсула хрусталика
Гексоза	6,8	11,8
Глюкоза	2,5	5,5
Галактоза	2,6	5,6
Манноза	1,7	0,7
Глюкозамин	1,7	0,8
Галактозамин	0,3	0,2
Фукоза	0,7	0,6
Сialовая кислота	1,5	0,5

¹ Количество аминокислотных остатков на 1000.

(рис. 69). Существенные разногласия, несмотря на многочисленные исследования, имеются по вопросам образования базальной мембраны и ее функции. В настоящее время существуют три теории ее происхождения: эпителиальная, соединительнотканная и смешанная — эпителиально-соединительнотканная. Отсюда и проис-



Рис. 69. Базальная мембрана, тонофиламенты, полудесмосомы и фибриллы субэпидермального сплетения содержат полисахариды, выявляемые окраской рутением красным. $\times 63\ 000$.

ходят еще бытующие в литературе определения этого структурного образования как «эпидермальная» («эпителиальная») или «дермальная» мембрана.

А. А. Заварзин (1953), оценивая базальную мембрану как пограничное образование, с помощью которого устанавливается нормальная взаимосвязь между эпителием и соединительной тканью, подчеркивал, что одни авторы считают ее чисто соединительнотканым образованием, а другие утверждают, что в ее образовании принимает участие и базальный слой эпителия. За по-

следнее время число сторонников соединительнотканного происхождения базальной мембраны (Елисеев В. Г., 1961, и др.) сильно сократилось. Но даже они, считая ее специализированной формой соединительной ткани, указывают, что в эмбриогенезе она развивается из эктодермы и мезенхимы (N. A. Kefalides, 1969). Другие авторы полагают, что для образования базальной мембраны необходимо присутствие соединительной ткани (J. W. Dodson, 1963; F. Kallman et al., 1967; E. P. Sawley et al., 1968, и др.). J. W. Dodson (1963) экспериментально показал, что для образования мембраны присутствие в соединительной ткани клеточных элементов не обязательно. Е. Н. Мерсер (1961) рассматривает базальную мембрану как продукт преципитации двух белков, один из которых образуется эктодермальными клетками, а другой — мезодермальными.

Ф. Каллман, Г. Гробштейн (1965) высказали предположение, что в эмбриогенезе при формировании базальной мембраны происходит передача растворимого тропоколлагена из мезенхимы, где он синтезируется, к эпителиальной поверхности, где происходит его полимеризация.

В последние годы благодаря исследованиям Е. Ж. Н. Натаниел (1962), М. Г. Фаркуар, Г. Паладе (1965) и особенно серии работ Г. В. Пирсера (1964) ведущее значение приобрела теория эпителиального происхождения базальной мембраны, но и она еще не является общепризнанной.

Электронно-микроскопически и иммуно-гистохимически эти авторы показали, что базальная мембрана большинства видов эпителия и эндотелия является продуктом этих клеток. (G. V. Pierce et al., 1964). В 1968 г. это отчетливо подтвердили G. Odland, R. Ross электронно-микроскопически изучая динамику заживления кожных ран у человека.

В структурном отношении характерна тесная взаимосвязь базальной мембраны с плазмолеммой базальных клеток и с подлежащей дермой. Эксперименты по отделению эпидермиса от дермы с помощью нагревания или вакуумирования, или обработки тиоцианатом соды (Veegens E. G. J., et al., 1975; Diaz L. A., 1977), показывают, что она более прочно связана с дермой, чем с эпидермисом, не разрушается при указанных воздействиях и может быть отделена от дермы при набухании

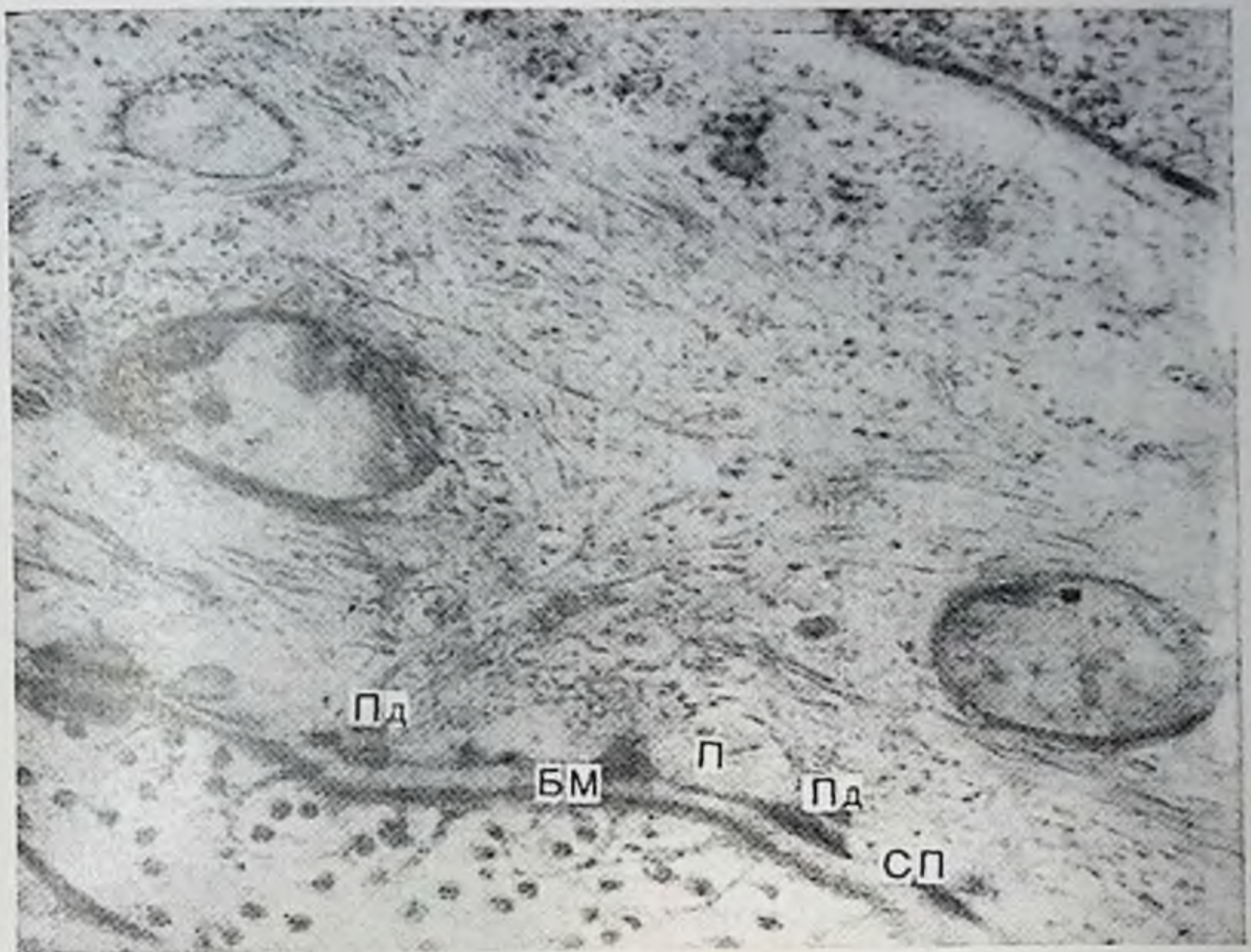


Рис. 70. Пограничная зона между эпидермисом и дермой. Базальная мембрана (БМ) с вплетающимися в нее фибриллами III типа отделена от плазмолеммы (П) базальной клетки светлым промежуточком (СП). (Пд — полудесмосомы). $\times 45\ 000$.

последней. После отделения эпидермиса она остается на поверхности дермы. Это согласуется и с результатами наших исследований. Однако, по данным С. Goel, A. Jugand (1968), при обработке трипсином базальная мембрана лишь несколько набухает, но остается связанной с клеточной оболочкой базальных клеток. Th. Väg (1973) считает, что в светлой бесструктурной зоне, отделяющей мембрану от плазмолеммы, содержатся тонкие поперечные нити, соединяющие оба образования. Подобного рода структуры более выражены в области полудесмосом, расположенных на плазмолемме базальных клеток, граничащей с базальной мембраной (рис. 70). Со стороны цитоплазмы к полудесмосомам подходят пучки тонофибрилл, имеющие особенно значительную протяженность и толщину в эпидермисе подошвы. Симметрично утолщенной пластинке плазмолеммы в светлой зоне располагается одинаковая по протяженности, но менее тонкая контрастная полоска,



Рис. 71. Фрагмент базальной мембраны с характерным филаментозным строением. Полудесмосомы образованы двумя симметричными контрастными линиями, одна из которых располагается в области светлого промежутка. Здесь же и в зоне полудесмосом видны тончайшие поперечные нити. $\times 63\ 000$.

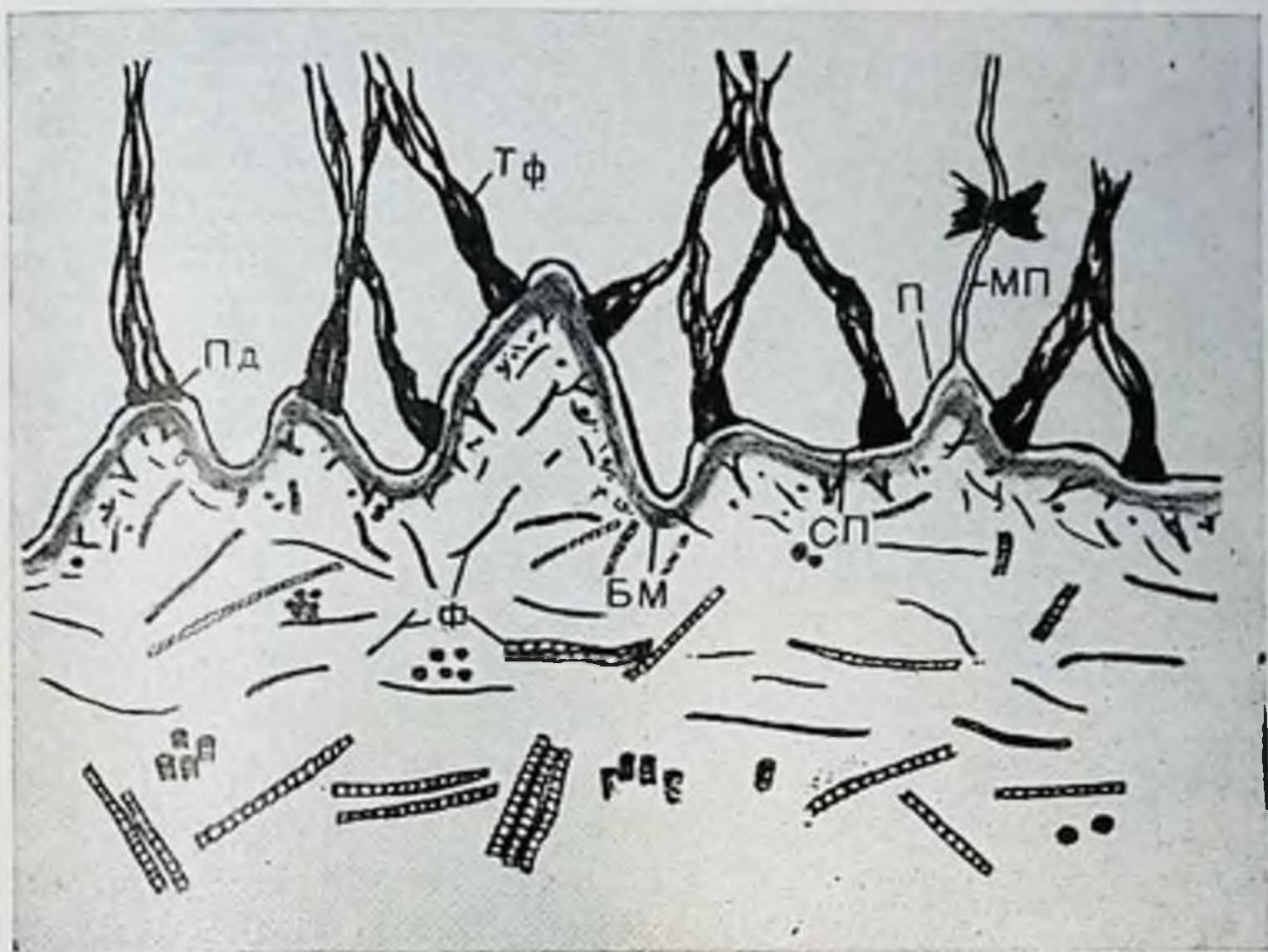


Рис. 72. Схематический рисунок пограничной зоны между эпидермисом и дермой (Пд — полудесмосома; Тф — тонофиламенты; Ф — фибриллы субэпидермального сплетения; БМ — базальная мембрана; СП — светлый промежуток; П — плазмолемма; МП — межклеточный промежуток).

наличие которой по существу опровергает термин «полудесмосома». По расстоянию она ближе к плазмолемме базальных клеток, чем к базальной мембране (рис. 71). Между обеими пластинками часто видны нечетко выраженные тонкие поперечные септы. В светлом промежутке полисахариды электронно-гистохимически не определяются и связь обеих мембран, по-видимому, осуществляется за счет незначительной величины этого промежутка, где, возможно, возникает молекулярное сцепление также за счет сил Ван-дер-Ваальса (P. Weiss, 1958).

Ультраструктурные компоненты, входящие в состав пограничной зоны между эпидермисом и дермой, представлены на схематическом рисунке (рис. 72).

Многочисленные исследования показали, что старение, хроническое раздражение, облучение и ряд других эндогенных и экзогенных воздействий вызывают уплотнение или, наоборот, разрыхление базальной мембраны и значительные изменения ее полисахаридного компо-

нента. Отмечается своеобразная обратная зависимость между функциональной нагрузкой и толщиной мембраны (Муравьева Г. Н., Фурманчук А. В., 1972, и др.). Об активном участии базальной мембраны в обменных процессах между эпидермисом и дермой свидетельствуют факты о наличии многочисленных пиноцитозных пузырьков на плазмолемме базальных клеток на границе с базальной мембраной, а также обнаружение метки в зоне базальной мембраны и внутри эпидермальных клеток в пределах первых двух часов после парентерального и внутрикожного введения ^3H -тимидина, ^3H -уридина и меченых аминокислот, ферритина и других коллоидов (Михайлов И. Н., Виноградова Е. В., 1973; Дебов С. С., и др., 1974; R. L. Vernier, 1964; K. Fukuyama, W. L. Epstein, 1966, 1968).

Имеется ряд наблюдений, свидетельствующих, что при разрушении базальной мембраны в процессе заживления большинства тканей после их повреждения часто образуются рубцовые изменения и ткань в значительной степени теряет свою функцию.

Значительный интерес представляют также структурные взаимоотношения между базальной мембраной и подлежащим субэпидермальным сплетением. При исследовании в световом микроскопе это сплетение выявляется только при специальных методах окраски (импрегнация нитратом серебра, окраска по Маллори и т. д.) (см. рис. 67). Оно повторяет контуры эпидермальных гребешков и имеет ширину 0,6—8 мкм с выраженными топографическими различиями. У новорожденных ширина сплетения наименьшая, к году она возрастает и затем не обнаруживает заметных возрастных различий (И. Н. Михайлов, Е. В. Виноградова, 1976; Е. В. Виноградова, 1976).

В субэпидермальном сплетении можно выделить фибриллы четырех типов. Основную массу составляют фибриллы диаметром 40—50 нм с периодичностью около 50 нм (I тип). Они образуют пучки размером до 0,5 мкм, из которых формируются свето-микроскопические волокна диаметром в 1—2 мкм, связанные друг с другом с помощью тонких пучков или отдельных фибрилл. Ко II типу относятся немногочисленные фибриллы диаметром 20—30 нм с периодичностью около 30 нм или без периодичности. Также немногочисленны фибриллы III типа, имеющие в поперечнике около 10 нм без по-

перечной исчерченности, часть из них может, дихотомически разветвляясь, вплетаться в базальную мембрану (см. рис. 70). В субэпидермальном сплетении встречается небольшое количество фибрилл IV типа диаметром 60—70 нм с периодичностью 55—64 нм. Указанные типы фибрилл на поперечных срезах отличаются также по степени электронной плотности, а на продольных срезах — по характеру импрегнации нитратом серебра. Между пучками фибрилл и свободнолежащими фибриллами расположены массы филаментозного и мелкозернистого материала, возможно, полисахаридной природы, так как последние дают положительную реакцию с рутением красным и нитратом лантана.

Ориентация волокон субэпидермального сплетения имеет выраженные топографические различия. В областях кожного покрова, где внутренний рельеф эпидермиса относительно ровный, они лежат преимущественно параллельно эпидермису. В других областях, где хорошо развиты соединительнотканые сосочки и эпидермальные гребешки, волокна располагаются параллельно и перпендикулярно поверхности эпидермиса, имеют множество запасных складок и в области дермальных сосочков формируют сеть. Особой сложности субэпидермальное сплетение достигает в коже подошвы и ладони.

Особенности ультраструктурной организации фибриллярных компонентов субэпидермального сплетения, относительно высокое содержание в нем клеток фибробластического ряда, а также данные собственных экспериментов с парентеральным введением мышам ^3H -тимидина и ^3H -уридина (Михайлов И. Н., Виноградова Е. В., 1973; Дебов С. С. и др., 1974) свидетельствуют, что вблизи эпидермиса протекают внутриклеточные процессы синтеза и внеклеточного созревания фибрилл. Морфологические данные показывают, что они не менее интенсивны в этой области и у взрослого человека. Не исключается также возможность отщепления филаментов от базальной мембраны и последующее формирование из них фибрилл (И. Н. Михайлов, Л. Н. Михайлова, 1968). R. L. Trelstad et al (1974) считают, что эпителиальные клетки роговицы цыпленка в эмбриогенезе синтезируют коллаген и хондроитинсульфат, которые выделяются через базальную мембрану в субэпителиальное пространство, где они собирают-

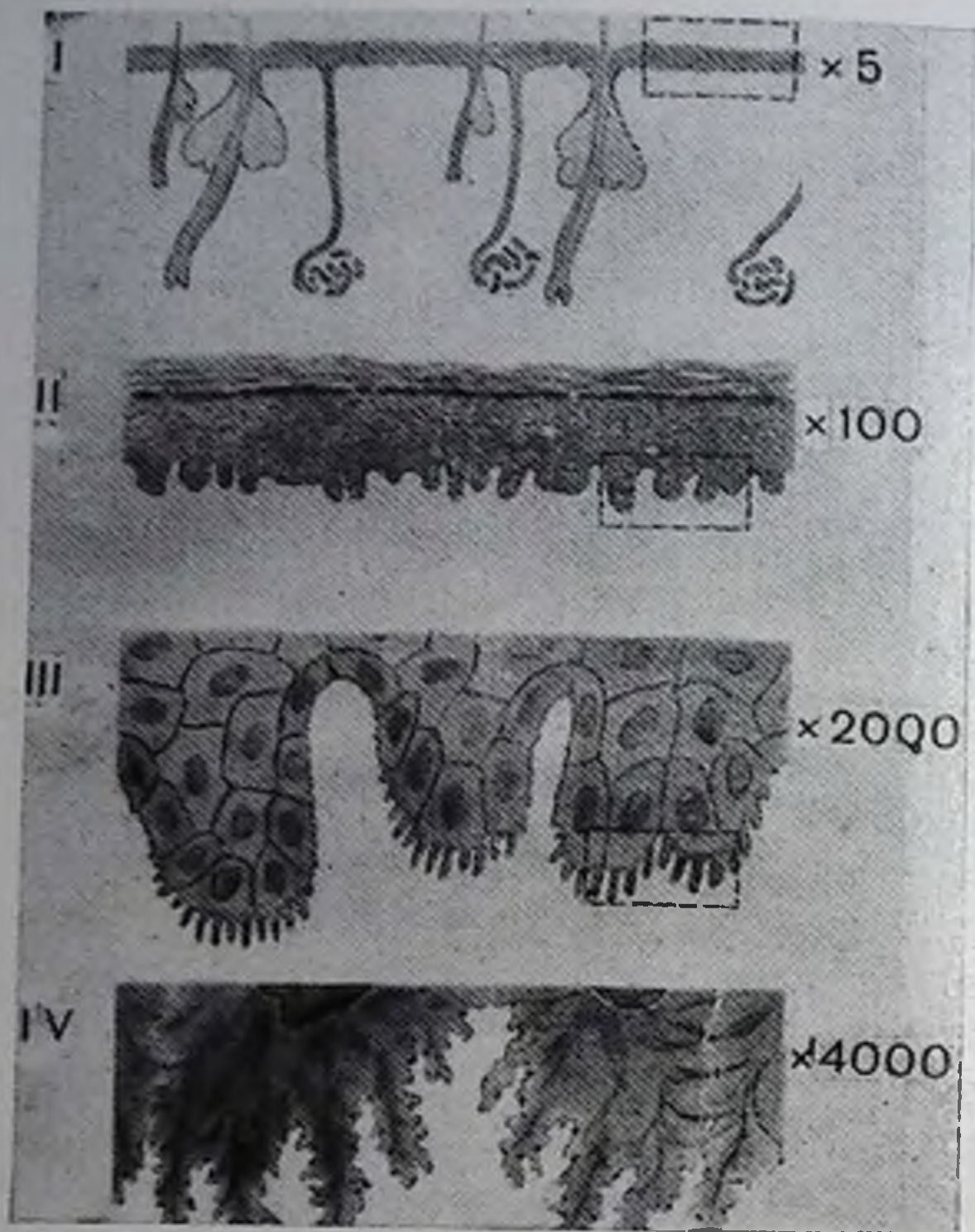


Рис. 73. Четыре типа (I—IV) микро- и ультраструктурных эпидермальных выростов, участвующих в соединении эпидермиса и дермы.

ся в спиральные ортогональные фибриллы. Сборка коллагена в фибриллы начинается на наружной поверхности базальной мембраны в области ориентированных молекул хондроитинсульфата. F. N. Low (1968) показал, что в эмбриогенезе кожи цыпленка микрофибриллы диаметром 4—5 нм образуются путем отщепления от базальной мембраны к 24 ч инкубации. Только спустя 72 ч свободные мезенхимные клетки начинают также продуцировать микрофибриллы, которые затем в процессе созревания превращаются в коллагеновые протофибриллы. По мере увеличения их толщины появляется и нарастает периодичность коллагеновых фибрилл дермы.

Микро- и ультрамикроскопический анализ структурного механизма соединения эпидермиса и дермы показывает его сложность и разнородность. Среди механи-

ческих факторов, обеспечивающих прочное сцепление этих тканей, можно выделить четыре основных типа, представленных на прилагаемой схеме, где суммированы данные микро- и ультрамикроскопического исследования (рис. 73). К I и II типам относятся придатки кожи и гребешки эпидермиса с соответствующими им сосочками дермы, обуславливающими шиповидный характер взаимосвязи (Жеребцов Л. Д., 1961; Михайлов И. Н., и др., 1970). Шиповидная взаимосвязь значительно усиливается за счет микро- и ультрамикроскопических инвагинаций плазмолеммы базальных клеток, которые вместе с базальной мембраной внедряются в дерму (III и IV типы). При этом концевые отделы таких отростков часто расширяются и образуют вторичные дополнительные отростки. Наконец, полудесмосомы с одной стороны и молекулярные силы сцепления плазмолеммы с базальной мембраной, структурно связанной с фибриллами субэпидермального сплетения, с другой стороны еще более усиливают прочность соединения эпидермиса и дермы.

ПРОЦЕСС КЕРАТИНИЗАЦИИ

Защитная функция эпидермиса кожи в значительной степени обусловлена наличием на его наружной поверхности рогового слоя. Он образуется в результате сложного и постепенного превращения живых эпителиальных клеток в омертвевшие роговые чешуйки с одновременным формированием кератина. Этот процесс получил наименование кератинизации или ороговения. Изучение его механизмов имеет большое значение для понимания физиологии кожи, ряда патологических состояний, связанных с дискератозами, проблемой внутриклеточного белкового синтеза, клеточной пролиферации и дифференцировки. Различные физические и химические повреждающие агенты, воздействующие на кожу человека в процессе жизнедеятельности (трение, давление, ультрафиолетовое облучение, нагрев, различные химикалии), вызывают ответную защитную реакцию, в частности в виде утолщения и уплотнения рогового слоя. Это в свою очередь является результатом изменения процесса клеточной дифференцировки, повышения митотической и синтетической активности, т. е. активизации процесса ороговения.

Наиболее ранние описания процесса ороговения принадлежат Р. Langerhansу (1873) и L. Ranvier (1879). Они выделили вблизи блестящего слоя особые клетки, содержащие базофильные гранулы, и обозначили этот слой как зернистый (L. Ranvier, 1879), считая его физиологическим предшественником рогового слоя. W. Waldeyer (1882) для обозначения внутриклеточного зернистого материала, обнаруженного еще в 1869 г. Aufhammer ввел термин «кератогиалин», предполагая, что он состоит из липидов или белков и способен к превращению в гиалин.

Детальное изучение ультраструктурной организации клеток различных слоев эпидермиса позволяет уточнить некоторые морфологические аспекты динамики процесса ороговения эпидермиса.

Прежде всего нельзя согласиться с господствующим и в настоящее время положением, выдвинутым еще

Лангергансом, Раньвье и особенно Вальдейером, что ороговение представляет собой постепенную дегенерацию эпителиальных клеток, заканчивающуюся их гибелью и превращением в роговые чешуйки. Более правильно рассматривать его как выработанный в филогенезе и онтогенезе сложный процесс дифференцировки эпидермальных клеток, направленный на образование защитного слоя роговых чешуек, заполненных кератином. Формирование этого слоя является специфической функцией многослойного плоского ороговевающего эпителия.

В морфологической картине ороговения можно выделить два взаимосвязанных процесса: 1) синтез фибриллярных элементов и превращение их в кератиновые фибриллы; 2) постепенную перестройку эпидермальных клеток с дезинтеграцией ядра и внутриклеточных органелл, завершающуюся образованием роговых чешуек.

Наличие в цитоплазме базальных клеток значительного количества филаментов диаметром 3—5 нм, структурно связанных с рибосомами и иногда с наружной мембраной митохондрий, свидетельствует, что в этих клетках осуществляется основной синтез фибриллярного белка. Эти филаментозные структуры можно обозначить как первичные филаменты или тонофиламенты (см. рис. 39).

Активное участие рибосом и митохондрий в формировании фибриллярных внутриклеточных структур отмечали также М. С. Menefree (1957) и другие авторы.

Тонофиламенты эпидермальных клеток по размерам и структуре сходны с филаментами фибробластов, несмотря на то что последние отличаются по своей внутриклеточной организации от эпителиальных клеток хорошо развитыми цитоплазматической сетью и пластинчатым комплексом Гольджи, которым принадлежит ведущая роль в синтезе тропоколлагена. В отличие от двустадийного внутри- и внеклеточного коллагенообразования тонофиламенты эпидермиса, по-видимому, проходят замкнутый внутриклеточный цикл развития.

Можно также предположить, что внутрицитоплазматические первичные филаменты базальных кератиноцитов могут являться строительным материалом для формирования базальной мембраны.



Рис. 74. Тонофиламенты образуют переплетающиеся пучки тонофибрилл, содержащие аморфный материал, в цитоплазме клетки шиповидного слоя. $\times 19\,900$.

В клетках базального и шиповидного слоев первичные филаменты превращаются в тонофибриллы диаметром 7—8 нм с признаками периодичности и тенденцией к образованию пучков, содержащих слабоконтрастный аморфный материал (рис. 74). Детали созревания филаментов в фибриллы проследить не удастся. Можно лишь предположить, что они или сливаются попарно или утолщаются за счет каких-то других процессов. Как уже указывалось, пучки тонофибрилл имеют в ши-

повидных клетках сложную архитектуру и играют роль внутриклеточного и околядерного защитно-амортизационного каркаса (см. рис. 53, 54).

В зернистых клетках происходит своеобразная декомпозиция внутриклеточного тонофибриллярного каркаса. Пучки тонофибрилл не только теряют свою ориентацию, располагаясь в цитоплазме беспорядочно, но и укорачиваются, распадаются на отдельные тонофибриллы и формируют комплексы с образующимся здесь же кератогиалином. Такие комплексы являются непосредственным морфологическим предшественником кератиновых фибрилл рогового слоя. Последние имеют диаметр также в 7—8 нм и располагаются обычно рыхло и беспорядочно в роговых чешуйках, граничащих с зернистыми клетками, а также и в наиболее поверхностных. В средних основных отделах рогового слоя они сплошь заполняют внутреннее пространство чешуйки, сливаясь часто в сплошную массу. Кератиновые фибриллы не прикрепляются к оболочке и ориентированы вдоль длинной оси роговой чешуйки преимущественно в одной плоскости. Промежутки между ними заполнены электронно-плотным аморфным материалом (см. рис. 20, 21). Такой же аморфный материал содержится в пространстве между чешуйками. Таким образом, формирование будущих кератиновых фибрилл начинается уже в базальном слое эпидермиса с образования первичных филаментов и заканчивается лишь в роговом.

Рентгенографические исследования подтвердили представление о тонофибрилле как субъединице кератина. Благодаря работам А. Gigoud, С. P. Leblond (1951), S. Rothmann, (1954); D. J. Johnson, P. T. Speakman (1965) и др. был обнаружен одинаковый α -тип дифракции тонофибрилл и кератиновых фибрилл рогового слоя. Многочисленные электронно-микроскопические исследования показали их практически однотипную ультраструктурную организацию (Михайлов И. Н., Михайлова Л. Н., 1966; Михайлов И. Н., 1968; E. Horstmann, A. Knoор 1958; J Brody, 1964, 1972). В течение длительного времени господствовало положение, что в основе ороговения, т. е. превращения тонофибрилл в кератиновые фибриллы, обладающие высокой резистентностью, лежит трансформация —SH-групп цистеина белка в —S—S-связи цистина. Последующие исследования уточнили эту концепцию.

По современным представлениям (Е. Н. Мерсер, А. Г. Matoltsy, 1967; А. Г. Matoltsy, 1976), кератиновые фибриллы являются формой твердого кератина (эукератин) и соответствуют фиброзу α -кератину. Аморфное вещество рассматривается как мягкий кератин (псевдокератин) и состоит из α -кератоза, γ -кератоза или смеси обоих. Только в совокупности друг с другом они и образуют кератин роговых чешуек эпидермиса. Этот фиброзный, фиброзно-аморфный и аморфный материал выполняет роговые чешуйки эпидермиса и состоит из низкосерусодержащего фиброзного белка и аморфного белка с высоким содержанием серы.

По данным G. Stüttgen (1965), в роговом слое содержится 50% белка, 23% водорастворимых веществ, 20% липидов и 7% воды. Анализируя состав липидов, G. M. Gray, H. J. Yardley (1975) показали, что они включают 23% холестерина и меньше 0,1% фосфолипидов в пересчете на сухую массу.

Морфологически формированию кератина предшествует образование в клетках зернистого слоя тонофибрилярно-кератогиалиновых комплексов. Именно эта стадия процесса ороговения является наименее изученной. Особенно сложными в этой проблеме являются два вопроса: 1) каким образом в клетках зернистого слоя, которые подвергаются дезинтеграции, может образовываться (синтезироваться) значительное количество кератогиалинового вещества; 2) каковы механизмы взаимодействия кератогиалина с тонофибриллами, приводящие в конечном итоге к превращению последних в кератиновые фибриллы с измененными физико-химическими свойствами.

Вопрос о роли и механизме образования кератогиалина в настоящее время остается открытым. Многие авторы полагают, что он заново синтезируется в зернистых клетках. Более вероятно, что скопление рибосом, массивный выход нуклеопротеидов в зону, образующуюся кератогиалина, а также угасание активной синтетической функции клеток зернистого слоя являются свидетельством формирования кератогиалина в основном за счет ядерного материала, а также за счет продуктов дезагрегации митохондрий, рибосом, цитоплазматической сети и пластинчатого комплекса при активном участии лизосом (И. Н. Михайлов, 1968). Увеличение количества лизосом показано В. И. Семкиным

Таблица 6

Аминокислотный состав белков некоторых изолированных эпидермальных структур по данным различных авторов

Аминокислоты ¹	Очищенный прекератин (тонофибрилла) (Skegrow D., 1974; Matoltsy A. G., 1975)		Изолированные гранулы кератогиалина	Аморфный компонент изолированных гранул кератогиалина (Matoltsy A. G., 1975)	Аморфное вещество Бернштейна с высоким содержанием гистидина (Hoover J. K., Bernstein G. A., 1976)	Оболочка роговых чешуек (Matoltsy A. G., Matoltsy M. N., 1966)
	15	14,9				
Пролин	15	14,9	128,9	132,6	—	137
Цистин ^{1/2}	9	8,8	92,4	103,5	Следы	49
Гистидин	9	8,8	9,9	12,6	64	21
Аспарагиновая кислота	89	89,5	41,7	51,1	53	58
Треонин	35	35,3	46,2	40,9	60	37
Серин	94	93,6	114,5	90,1	156	74
Глютаминовая кислота	144	143,5	96	103,1	206	140
Глицин	157	157	98,8	129,9	136	141
Аланин	68	67,6	32,1	38,2	108	52
Валин	51	51,4	43,1	43,6	12	52
Метионин	20	20,4	—	—	Следы	—
Изолейцин	41	41	20,3	25,5	18	33
Лейцин	88	87,9	99,7	92,2	10	58
Тирозин	28	27,7	57,1	12,9	7	11
Фенилаланин	38	37,5	39,3	35,0	4	23
Лизин	52	52,1	15,3	26,3	16	66
Аргинин	59	58,6	64,3	62,5	116	46
Триптофан	—	33	—	—	—	—

¹ Количество аминокислотных остатков на 1000.

(1976) как в базальных, так и в зернистых клетках по сравнению с шиповидными. Высокое содержание в них гидролитических ферментов обеспечивает их активное участие в обменных процессах — депигментации и т. д. (базальные клетки) и в заключительной стадии процесса ороговения (зернистые клетки) (G. S. Lazarus et al., 1975).

Химическое и гистохимическое изучение образования и свойств кератогиалина даже в настоящее время затруднено, так как анализу подвергался и подвергается не чистый кератогиалин, а тонофибрилярно-кетоглиановые комплексы, окруженные к тому же значительным количеством рибосом и нуклеопротеидными гранулами.

Этим, по-видимому, и объясняется создание ошибочной цистеино-цистиновой гипотезы ороговения, наличие в составе кератогиалина РНК (W. Montagna, 1962, и др.), а также несколько противоречивые данные об его аминокислотном составе.

В табл. 6 приведены результаты исследований различных авторов аминокислотного состава белков структурных элементов эпидермальных клеток заключительной фазы ороговения. Несмотря на то что эти данные получены при изучении эпидермиса различных видов млекопитающих (эпидермис носа коровы и новорожденных крыс), они позволяют получить определенные представления о направлении перестройки белков при создании химически устойчивого кератина из его предшественников. Например, более высокое содержание пролина в кератогиалиновом белке по сравнению с тонофибриллами может свидетельствовать об аморфном, а не фиброзном характере строения кератогиалиновых гранул (А. Г. Matoltsy, М. N. Matoltsy, 1970). Высокая стабильность за счет образования дисульфидных связей и относительная нерастворимость этих гранул, по-видимому, связаны со значительным содержанием в кератогиалиновом белке цистина $1/2$, которое более чем в 9 раз выше, чем в тонофибрилярном белке. Сравнительный анализ аминокислотного состава кератогиалина и кератинизированных оболочек роговых чешуек показывает высокое содержание в обоих белках пролина и цистина $1/2$, несмотря на его снижение в оболочках более чем в 2 раза. Эти данные еще раз подтверждают низкую растворимость обоих белков и косвенно свидетельствуют об их общем происхождении. По мнению А. Г. Matoltsy, М. N. Matoltsy (1970), кератиновые фибриллы роговых чешуек построены из фиброзного α -протеина (основного строительного материала тонофибрилл) и разделены аморфным матриксом, производным кератогиалиновых гранул. Белок гранул отличается высоким содержанием серы, низким количеством гистидина и обеспечивает структурную стабильность и химическую резистентность рогового слоя.

Таким образом, на основании многочисленных исследований А. Г. Matoltsy (1976) считает, что фиброзный α -протеин тонофибрилл содержит наименьшее количество цистина (10:1000) и α -кератиновые белковые цепочки не связаны дисульфидными мостиками. Это

больше относится к аморфному матриксу, окружающему тонофибриллы и кератиновые фибриллы, которые содержат в 10 раз больше серы, чем фиброзный компонент. К. Fukuyama, W. L. Epstein (1973, 1975a, b) полагают, что в образовании рогового аморфного матрикса активное участие принимает богатый гистидином белок. По их данным, эта же аминокислота наряду с цистином входит в состав кератогиалина. Белковая часть последнего имеет гетерогенный состав и наряду со значительным содержанием гистидина в ней определяется аспарагиновая кислота, аргинин, серин, глутаминовая кислота, треонин, глицин и лейцин. Гистидинсодержащий белок локализуется главным образом в матриксовой части кератогиалина (L. A. Sibrack et al., 1974; К. Fukuyama, W. L. Epstein, 1975a). A. J. Matoltsy, M. N. Matoltsy (1970), D. K. Mac Callum, S. S. Han (1974). К. Fukuyama, W. L. Epstein (1975b) обнаружили в кератогиалине также относительно высокое содержание пролина.

Наряду с белком кератогиалиновые комплексы содержат полисахариды, определяемые химически, свето- и электронно-гистохимически (Михайлов И. Н. и др., 1970; L. Szodogay, K. Nagy-Vezekeny 1964; N. Montagna, P. F. Parakkal, 1974; Zvága G., 1976, и др.), а также липиды, представленные в основном фосфолипидами, состоящими из фосфора, жирных кислот и глицерина в соотношении 1:3:2, которые, по-видимому, представляют нейтральное производное кислого фосфатида (G. M. Gray, H. J. Yardley, 1975). Содержание холестерина составляет около 1%.

В клетках всех слоев эпидермиса наблюдается активный выход нуклеопротеидов ядра в цитоплазму. Но особенно интенсивно он происходит в клетках шиповидного и зернистого слоев, в области, которую Н. А. Вегп с соавт. (1955) обозначили как «кератогенная зона». При этом в цитоплазму выходят не отдельные скопления гранул, а происходит отторжение порой значительных участков ядра (рис. 75, 76).

Можно предположить, что выходящие в цитоплазму белково-липидно-полисахаридные комплексы ядерного содержимого при участии активированных в этой зоне различных лизосомальных и свободных ферментных систем (P. Pullar, Ch. Liadsky, 1965) распадаются до более простых соединений. Представляют ли они собой

кератогиалин или он образуется за счет ресинтеза продуктов трансформации ядра, в настоящее время неизвестно. По данным L. Szodogay, K. Nagy-Vezekeny (1966), зона нижней части рогового слоя характеризуется высокой эстеразной и фосфатазной активностью, что позволило авторам обозначить ее как эпидермальный барьер, представляющий собой биологически активный слой, образующийся к 5-му месяцу эмбрионального развития.

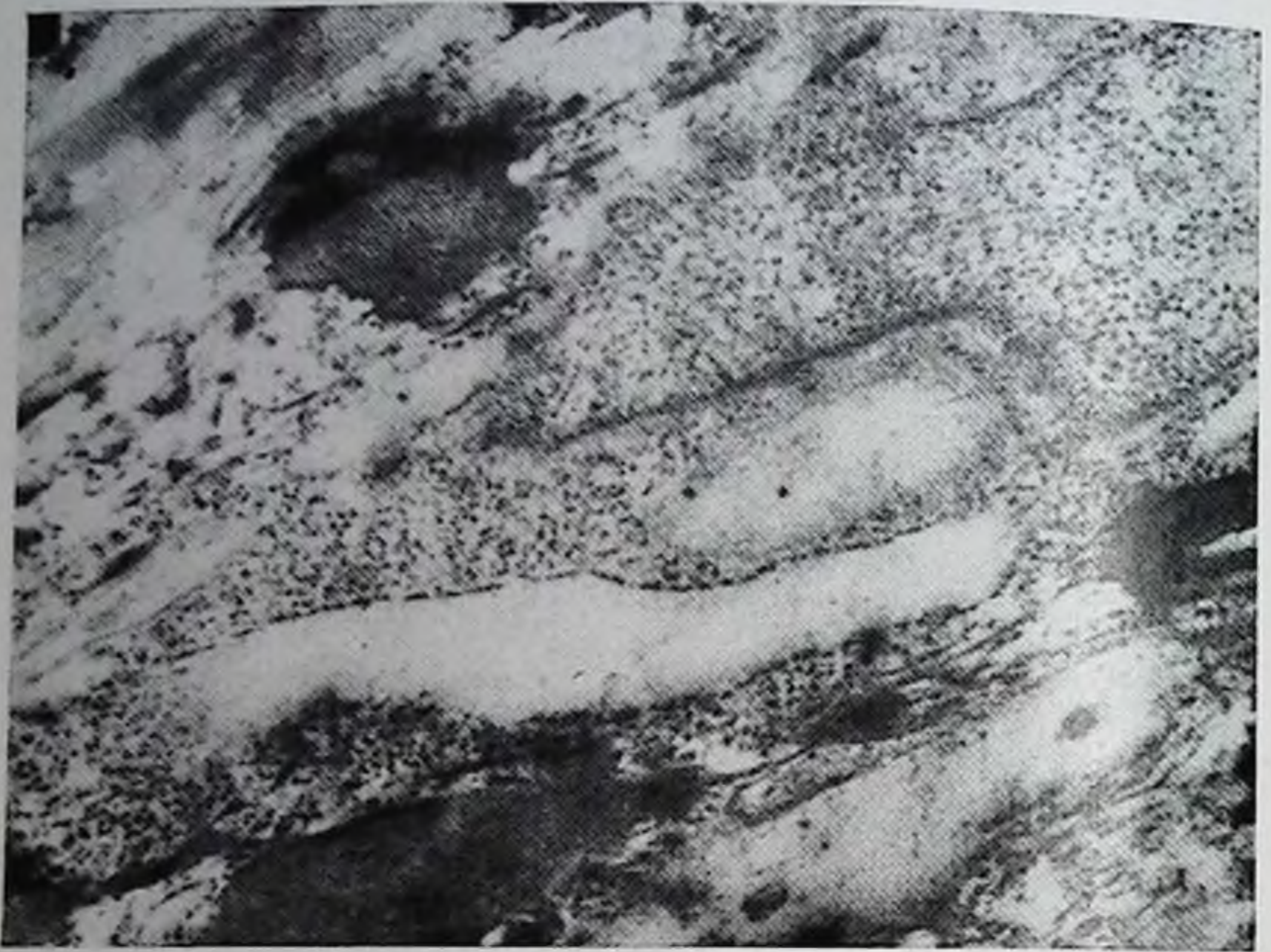
Трудно предположить, что такое сложное по своему строению вещество может быть синтезировано заново в дезинтегрирующей клетке с рассасывающимся ядром. С другой стороны, многочисленные свето- и электронно-авторадиографические исследования Фукуяата с соавт. с применением меченых аминокислот и других веществ, а также собственные электронно-авторадиографические наблюдения по изучению динамики и внутриклеточной локализации ^3H -тимидина и ^3H -уридина в эпидермисе мышей обнаружили быстрое и активное включение указанных выше веществ в клетки базального и зернистого слоев. Большинство авторов рассматривают эти слои как активные зоны белкового синтеза. При этом нами было показано, что метки указанных выше нуклеозидов, включаясь в ядра зернистых клеток, выходят вместе с его содержимым в цитоплазму и локализуются вблизи тонофибрилярно-кератогиалиновых комплексов (рис. 77, 78).

По-видимому, пропитывание тонофибрилл кератогиалином не является окончательной стадией ороговения. Существует еще какое-то дополнительное воздействие, которое как бы закрепляет, фиксирует пропитывающее вещество в тонофибрилле или на ее поверхности и способствует ее качественному изменению — превращению в кератиновую фибриллу роговой чешуйки. Возможно, это происходит за счет окисления кислородом воздуха (A. Szakall, 1952, и др.) или дегидратации (W. Montagna, 1962).

Так, по данным, которые приводит G. Stüttgen (1965), содержание воды от росткового до рогового слоя резко уменьшается от 72% до 2%. Другие исследователи рассматривают заключительную стадию ороговения как «процесс денатурации» с раскручиванием спиральных полипептидных цепей и их агрегацией в параллельные пучки (S. Rothman, 1954). Окончательно



Рис. 75. Шиповидный слой. Выход нуклеопротендов из ядра путем своеобразной отщиповки. $\times 63\ 000$.



76



77



78

Рис. 76. Массивный выход содержимого ядра в цитоплазму клетки зернистого слоя. $\times 28\ 000$.

Рис. 77. Локализация ^3H -тимидина в ядре шиповидной клетки эпидермиса подошвы мыши через 24 ч после парентерального введения. $\times 30\ 000$.

Рис. 78. ^3H -уридин через 24 ч после парентерального введения определяется в зернистых клетках эпидермиса подошвы мыши над скоплением рибосом и нуклеопротендных гранул, вышедших из ядра, вблизи тонофибриллярно-кератогиалиновых комплексов. $\times 25\ 200$.

сформированные кератиновые фибриллы лежат вначале беспорядочно, а затем одновременно с уменьшением толщины роговых чешуек приобретают строго ориентированное и компактное расположение (рис. 79, 80). Характерно, что кератиновые фибриллы не прикрепляются к мембране роговых чешуек. Это обеспечивает свободную подвижность фибрилл внутри чешуек, возможность физиологического набухания и эластичность последних с учетом измененного характера соединения чешуек друг с другом. Иной характер расположения кератиновых фибрилл с прикреплением их к ороговевающей цитолемме и более прочное соединение чешуек друг с другом вызывали бы большую неподвижность, жесткость и ломкость рогового слоя и составляющих его элементов, что наблюдается при некоторых патологических состояниях.

G. Swanbeek, N. Thyrgesson (1962, 1965b) выдвинули оригинальную трактовку процесса ороговения. Они считают, что белковые филаменты мальпигиевого слоя окружены водной средой и в зернистом слое погружаются в гидрофобную субстанцию — кератогиалин. Эта среда вызывает внутримолекулярную перестройку в виде разрушения гидрофобных связей, скрепляющих полипептидные цепочки филаментов. Гидрофобные свойства кератогиалина обусловлены высоким содержанием в нем алифатических групп, что, возможно, свидетельствует о его липидном или липидно-белковом характере строения. Значительная осмиофильность кератогиалина, по-видимому, связана с большим содержанием ненасыщенных цепей, сходных с остатками олеиновой кислоты. Эксперименты Н. Reip (1929) по диффузии воды и водорастворимых веществ через эпидермис действительно показали высокую резистентность области зернистого слоя, получившей название барьерной зоны. Утрата осмиофильности кератинизируемого материала в нижней зоне рогового слоя, по мнению автора, связана с окислением остатков олеиновой кислоты на уровне барьерной зоны до этиловых окислов.

Во время заключительной стадии процесса кератинизации фибриллы как бы одеваются в капсулу, состоящую из липидов.

Гипотетическая молекулярная модель кератиновой фибриллы Шванбека состоит из внутреннего протенинового цилиндра, окруженного липидным слоем и ради-



Рис. 79. В зернистой клетке с сохраненным ядром и расположенной над ней роговой чешуйке отсутствуют тонофибрилярно-кератогиаллиновые комплексы. Кератиновые фибриллы с уменьшением объема чешуйки приобретают более компактное и упорядоченное расположение. $\times 42\ 000$.



Рис. 80. Этапы формирования кератиновых фибрилл от тонофибрилярно-кератогиалиновых комплексов с мелкозернистым содержанием к рыхлому, плотному и гомогенному расположению фибрилл. $\times 35\ 000$.

ально расположенными липидными цепочками. Необходимые для этого липиды могут образовываться при разрушении мембран митохондрий и пластинчатого комплекса и представляют собой холестерол и жирные кислоты, возможно, частично этерифицированные, соединяющиеся с белком фибрилл по гидроксильным и карбоксильным группам. Декомпозиция клеточного содержимого в зернистом слое и примыкающей к нему части рогового слоя (кератогенная зона) способствует высвобождению липидов, распаду белков на пептиды и аминокислоты. Таким образом формируется водорастворимая фракция рогового слоя. С. М. Шibaева (1970) подтвердила наличие в этой зоне значительного количества липидного материала. Образовавшиеся таким образом кератиновые фибриллы имеют, по данным Шванбека, диаметр 30—50 нм и состоят из семи агрегированных тонофибрилл, что, однако, не согласуется с результатами электронно-микроскопических исследований, определяющих диаметр кератиновых фибрилл в 7—8 нм.

Параллельно с синтезом фибриллярного белка и превращением его в кератиновые структуры происходит постепенная перестройка эпидермальных клеток, что является вторым составным компонентом процесса ороговения.

При переходе от базального к шиповатому слою клетка как бы усложняет свое строение. Это касается в первую очередь тонофибрилярного аппарата, который приобретает специализированную функцию, и усовершенствования механизмов межклеточной взаимосвязи, в том числе и десмосомального аппарата. Однако подобного рода изменения сопровождаются нерезко выраженным уменьшением количества рибосом и митохондрий. Несмотря на это, в клетке, очевидно, продолжают идти и синтетические процессы образования новых тонофиламентов, наблюдается активный выход ядерного и ядрышкового содержимого в цитоплазму.

По направлению к зернистому слою клетки вступают в стадию регрессии. Они изменяют свою форму, уплощаются и вытягиваются в длину. Значительно выравниваются контуры и возрастает толщина плазмолеммы, расширяются межклеточные промежутки и упрощается внутренняя структура десмосом. Их центральная и боковые ламеллы сливаются друг с другом, исчезают

утолщенная пластинка на плазмолемме и прикрепляющиеся к ней пучки тонофибрилл. Таким образом десмосомы зернистых клеток и роговых чешуек также подвергаются ороговению. Особенно значительны изменения внутриклеточной организации зернистых клеток, где заметно уменьшается количество митохондрий, а сохранившиеся находятся в состоянии деструкции. По данным стереологического исследования А. J. P. Klein-Szanto (1977), заметно уменьшается объем митохондрий, рибосом и других цитоплазматических органелл, но возрастает объем кератиносом.

Вместе с декомпозицией тонофибрилярного аппарата и формированием тонофибрилярно-кератогиалиновых комплексов особенно заметно изменяется структура ядра. Оно постепенно уменьшается в объеме за счет выхода его содержимого в цитоплазму. В сохранившихся ядрах или его остатках существенно изменяется и внутренняя структура. Отчетливо заметна конденсация хроматина с увеличением количества перихроматиновых гранул и уменьшением гранулярного компонента ядрышка, что, по-видимому, свидетельствует о подавлении ядрышкового синтеза РНК и дезинтеграции ядра. Таким образом, ядро не подвергается «внезапному исчезновению», пикнозу или кариолизису, как считали раньше, а дезинтегрирует, причем его структурные компоненты целенаправленно используются для образования кератогиалина. Можно полагать, что ядро активно участвует в процессе ороговения.

В процессе ороговения плазмолемма зернистых и роговых клеток утолщается, контуры ее сглаживаются и она становится более устойчивой к перевариванию ферментами и воздействию физических и химических факторов, т. е. также подвергается ороговению (Михайлов И. Н., 1968; J. A. D. Rhodin, E. J. Reith, 1962; A. S. Zelickson, 1963; A. G. Matoltsy, M. N. Matoltsy, 1966). На основании изучения аминокислотного состава ее белка и высокого содержания в нем пролина было высказано положение, что он не является волокнистым белком и ороговение плазмолеммы, очевидно, связано с функционированием особых ультраструктурных образований. Наиболее подробно они изучены А. Г. Matoltsy, P. F. Parakkal (1965), А. Г. Matoltsy (1976) и обозначены как «мембранопокрывающие гранулы» («membranecoating granules»). Эти структуры извест-

ны также как «гранулы Одланда» или «кератиносомы». Последнее наименование получило наибольшее распространение.

Впервые их описала С. С. Selby (1957) как «гранулярные» образования, считая, что они являются мелкими кератогиалиновыми гранулами. Некоторые авторы даже полагались, что они представляют собой вирусоподобные тела (Е. Horstmann, А. Кноор, 1958). Кератиносомы диаметром 100—400 нм окружены однослойной мембраной и построены из ламелл толщиной около 2 нм, разделенных более светлыми промежутками (см. рис. 29). Они присутствуют в верхних отделах шиповидного слоя, но максимальное их количество определяется в зернистых клетках. Кератиносомы разбросаны по всей цитоплазме, но могут образовывать скопления вблизи ядра и особенно на границе с плазмолеммой.

Характерно, что в большем количестве кератиносомы встречаются в зернистом и шиповидном слоях многослойного плоского неороговевающего эпителия, чем в эпидермисе (Михайлов И. Н., 1968; К. Hashimoto et al., 1966b, К. Wolf, К. Holubar, 1967, и др.). Наличие в них кислой фосфатазы (Семкин В. И., 1976; К. Wolff, J. Tarreiner, 1968; G. S. Lazarus et al., 1975) послужило основанием рассматривать их даже как особую форму лизосом.

Некоторые авторы полагают, что кератиносомы принимают также активное участие в образовании кератогиалина (В. Lagerholm, А. Frithz, 1974).

В настоящее время они оцениваются как активные участники процесса кератинизации и, в частности, ороговения плазмолеммы клеток зернистого слоя. Кератиносомы мигрируют к периферии зернистых клеток и выделяют свое ламеллярное содержимое на поверхность внутренней мембраны плазмолеммы (рис. 81), которая приобретает в результате этого «слоистое» строение (Р. М. Elias, D. S. Friend, 1975). Кроме того, они могут выделять свое содержимое и в межклеточные промежутки нижних отделов рогового слоя, заполняя их пространство (см. рис. 81). Исследованиями А. Breathnach, L. Wyllie (1966), J. Olah, P. Röhlich (1966) было показано, что ламеллы кератиносом содержат липиды. Это позволило постулировать, что биполярные липиды межклеточных промежутков кератогенной зоны в значительной мере способствуют осуществлению ее барьерной



Рис. 81. Тонифбрилярно-кератогиалиновые комплексы (ТКК) в клетке переходной зоны. Хорошо видны контуры фибрилл, а между массами — зернистые остатки ядра. Кератиносомы (КС) откладывают свое ламеллярное содержимое, определяемое также в промежутке между клетками. X 52 500.

функции. Л. Г. Hayward (1974) считает, что они содержат также гликопротеины, которые откладываются на поверхности плазмолеммы и частично в межклеточных промежутках.

Методом реплик J. Wolf, S. Hapušová (1976) показали, что вокруг ороговевших клеток в виде своеобразной оболочки содержится межклеточное вещество, соединяющее роговые чешуйки друг с другом. При этом непосредственно к поверхности чешуйки прилежит субоболочка, имеющая мелкозернистое или ячеистое строение.

Как уже указывалось, в так называемом многослойном плоском неороговевающем эпителии, покрывающем роговицу, органы дыхания, пищеварительную и мочеполовую систему в отделах, непосредственно контактирующих с внешней средой, также протекает процесс ороговения. Принципиально он не отличается от кератинизации эпидермиса, но имеет некоторые особенности. В результате дифференцировки эпителиальных клеток также образуется роговой слой. Однако его чешуйки больше по объему, слабо связаны друг с другом, а содержащиеся в них кератиновые фибриллы отличаются рыхлым расположением. В глубине рогового слоя многие ороговевшие клетки сохраняют остатки ядра с отчетливо выраженными явлениями пикноза и гомогенизацией хроматина нуклеоплазмы (рис. 82). В зернистых клетках содержится значительно меньше кератогиалина, но часто более увеличено количество кератиносом. Межклеточные промежутки зернистого и особенно шиповидного слоев расширены, без отчетливых шиповидных соединений, с немногочисленными десмосомами и множеством микровыростов плазмолеммы. В цитоплазме клеток содержатся гранулы гликогена и множество везикул. Тонкофибрилярный аппарат слабо развит и не образует в отличие от эпидермиса внутриклеточного каркаса. Вместе с этим более дифференцирована цитоплазматическая сеть и пластинчатый комплекс. Базальная мембрана характеризуется меньшей толщиной и в ней более отчетливо выявляются филаментозные структуры.

Таким образом, процесс ороговения в этом типе эпителия, хотя и имеет место, но носит незавершенный характер с явлениями паракератоза и ослабленной взаимосвязью чешуек рогового слоя. Возможно, что



Рис. 82. Роговой слой эпителия слизистой оболочки щеки собаки. Роговые чешуйки слабо связаны друг с другом с помощью коротких отростков и внутри одной из них содержится пикнотизированное ядро. $\times 32\ 000$.

особый характер строения многослойного плоского неороговевающего эпителия и дифференцировки его клеток тесно связан с его функциональными особенностями, в частности с активным участием в водном обмене и всасывании некоторых веществ (Михайлов И. Н., 1968; Виноградова Е. В., Михайлов И. Н., 1974; A. S. Zelikson, 1963; A. H. Melcher, 1965; K. Hashimoto et al., 1966b, и др.).

Как известно, в процессе жизнедеятельности человека с поверхности кожи происходит постоянное отторжение роговых чешуек, которое именуется десквамацией. В обычных условиях она носит чисто физиологический характер, причем степень ее выраженности может иметь топографические, возрастные и сезонные различия.

Потеря рогового слоя, например у мужчины в возрасте 28 лет, в результате десквамации в норме за год составляет, по данным S. Rothman (1954), 116, 14 г/м². Если учесть при этом, что потеря рогового вещества за тот же промежуток времени с волосами головы, лица и тела равняется 29,5 г/м², а с ногтями рук и ног 2,02 г/м², то общая потеря достигает 147,66 г/м². При некоторых состояниях она приобретает патологический характер как следствие некоторых видов заболеваний, например инфекционных, нарушения обмена веществ, гиповитаминозов и т. д.

Процесс десквамации, по-видимому, имеет регуляторный механизм. По мнению W. S. Bullough (1968), при нормальных условиях она регулируется по принципу обратной связи скоростью пролиферации эпидермальных клеток и подвержена гормональному влиянию. Так, например, пролиферация и десквамация усиливаются под влиянием гормона щитовидной железы и, наоборот, тормозятся адреналовыми кортикостероидами.

E. Aschheim (1968) рассматривает популяцию эпидермальных клеток как устойчивую систему, которая в результате метаболизма превращается в кератин. Образование последнего, по его мнению, не может превышать метаболические возможности эпидермиса. Вследствие этого потеря клеток в результате десквамации уравнивается их новообразованием. В количественном отношении, по данным A. M. Kligman (1964), у взрослого человека ежедневное образование для всего тела рогового слоя в характеристике по массе составляет 0,5—1,02 г/м². Различные области кожного покрова заметно отличаются по суточной продукции рогового вещества. Для кожи головы и лба она составляет соответственно 2,1 и 1,7 г/м², на ладони — 3,5 г/м², бедре — 0,3 г/м², плече — 0,2 г/м², предплечье — 0,1 г/м².

Данные многочисленных исследований, накопленные к настоящему времени, позволяют считать, что процесс ороговения лежит в основе жизнедеятельности эпидермиса и может рассматриваться как его основная внут-

ренная функция. Внешняя простота этого процесса и исключительная внутренняя сложность, отшлифованная тысячелетней эволюцией, привлекала к себе внимание более 100 лет и будет интересовать и дальше биологов и медиков, химиков и физиков. В настоящее время проблема ороговения еще не решена. Актуальность задачи ее окончательного решения не вызывает сомнения в связи не только с общебиологическим интересом, но в первую очередь с медицинской практикой, далеко выходящей за пределы кожной патологии. Необходимо подчеркнуть несколько вопросов, которые нам кажутся узловыми в изучении динамики процесса кератинизации.

К ним относятся: синтез волокнистого белка, а возможно, полисахаридов и липидов; роль ядра в завершающей фазе ороговения; возможное влияние внешней среды (кислород, УФ- и инфракрасное излучение) и бесспорное многофакторное воздействие внутренней среды организма на различные стороны этого процесса, непрерывно протекающего в течение всей жизни человека и большинства животных. Кератинизация эпидермиса в различных областях тела имеет определенные особенности, касающиеся в первую очередь скорости и морфологической характеристики. Некоторую специфику имеет процесс ороговения при различных повреждениях эпидермиса, при образовании мозолей и т. д. Он также лежит в основе роста волос и ногтей.

Если в толстом эпидермисе этот процесс развивается постепенно, то в тонком он может носить взрывной характер. «Классическая» морфологическая характеристика кератинизации с неизменным образованием в клетках зернистого слоя тонофибрилярно-кератогиалиновых комплексов, по-видимому, не всегда бывает ярко выражена. В отдельных областях кожного покрова в клетках этого слоя эпидермиса очень мало кератогиалина, хорошо сохранено ядро, а над ними лежат роговые чешуйки с немногочисленными кератиновыми фибриллами. С уменьшением объема вышележащих чешуек фибриллы более плотно упаковываются (см. рис. 79). В других областях кожи процесс идет по обычной схеме с образованием обширных тонофибрилярно-кератогиалиновых масс и исчезновением последних при окончании ороговения (см. рис. 80).

Приведенный схематический рисунок процесса оро-



Рис. 83. Схема ороговения: дифференцировка эпидермальных клеток в роговые чешуйки (а) и формирования кератиновых фибрилл (б).

говения (рис. 83) отражает его морфологическую характеристику с неизбежной определенной условностью подразделения на дифференцировку эпидермальной клетки от базального кератиноцита до роговой чешуйки (левая часть рисунка) и синтеза и постепенного превращения первичных филаментов в кератиновые фибриллы (правая часть рисунка).

Как будет показано дальше, митотическая активность в эпидермисе имеет достаточно четкие суточные колебания. При условии ее тесной взаимосвязи с процессом кератинизации возможно, что и последний также неравномерен по своей активности в течение суток. Од-

нако экспериментального подтверждения это предположение еще не получило.

Нарушения процесса ороговения приводят к развитию разнообразных патологических состояний в виде дискератозов, акантоза, гиперкератозов и т. д. Если морфологические и клинические характеристики этих состояний изучены достаточно подробно, то причины их возникновения остаются практически неизвестными.

Ряд исследований показал, что в основе акантолиза и дискератозов лежит разрушение тонофибрилярно-десмосомальных комплексов, что, по мнению J. F. Wilgram, A. Weinstock (1966), связано с генетическими нарушениями процесса ороговения. Значительное уменьшение количества десмосом и потеря структурной связи с ними тонофибрилл приводят к беспорядочному расположению последних в цитоплазме эпидермальных клеток, образованию «завитков» и конденсации вокруг ядра. Нарушается также процесс образования тонофибрилярно-кератогиалиновых комплексов и снижается количество кератогиалина. В клетках зернистого и верхнешиповидного слоя заметно возрастает число кератиносом. Характерно, что исчезновение десмосом между базальными и шиповидными клетками, приводящее к ослаблению связи между ними, не сопровождается разрушением полудесмосом и клетки базального слоя не теряют связи с базальной мембраной, сохраняющей свою структуру.

При гиперкератозе увеличивается толщина рогового слоя, а заполняющие роговые чешуйки кератиновые фибриллы, погруженные в аморфный матрикс, не теряют связи с множеством ороговевших десмосом, прочно скрепляющих чешуйки друг с другом. Это приводит к снижению эластичности рогового слоя, появлению хрупкости и ломкости и затруднению десквамации.

По данным В. Lagerholm (1965), при псориазе к 56-му дню количество десмосом на 1 мкм среза в базальном слое уменьшается в 3 раза, в шиповатом — в 2,5, а в зернистом — в 1,6 раза. Соответственно и довольно значительно уменьшаются размеры пучков тонофибрилл и количество рибосом. Липиды рогового слоя в отличие от контроля могут находиться в дисперсной или кристаллической форме (G. Swanbeck, N. Thygeson, 1962). При псориазе ускоряется клеточная пролиферация, более чем в 4 раза возрастает митоти-

ческая активность клеток базального слоя, а скорость продвижения клетки от базального слоя к поверхности увеличивается в 7 раз (J. D. Weinstein, E. J. Van Scott, 1965; R. Marks, 1975). О незавершенности процесса ороговения свидетельствует, например, также значительное повышение содержания ДНК в роговом слое (J. Bersaques, 1966). По мнению S. R. Pelc (1959), увеличение количества РНК в ядрышке и цитоплазме при псориазе связано с усиленной продукцией кератина.

Исследованиями N. J. Lowe (1977), J. L. McCullough с соавт. (1977) показано, что недостаток в пищевом рационе эссенциальных жирных кислот вызывает у мышей и крыс развитие акантоза, гиперкератоза и усиление десквамации. При этом существенно возрастает синтез ДНК и митотическая активность.

При других заболеваниях изменения процесса ороговения носят иной характер. Например, красный лишай характеризуется гипертрофией зернистого слоя, усилением образования кератогиалина и его сохранением в значительной части роговых чешуек с появлением в них особых фибрилл диаметром 30—50 нм (G. Swapbeck, N. Thygeson, 1965a).

Приведенные данные, а также многочисленные гисто- и биохимические исследования содержания нуклеиновых кислот в различных слоях эпидермиса свидетельствуют об их активном участии в процессе ороговения. Это обусловлено не только постоянной пролиферацией клеток эпидермиса, но и активными процессами белкового синтеза. Наиболее высокая концентрация ДНК- и РНК-содержащих структур обнаруживается в клетках базального слоя эпидермиса (Виноградова Е. В., Михайлов И. Н., 1974; O. Braun-Falco, 1961; de Bersaques J., 1966; K. Pietrzykowska, J. Konecki, 1967, и др.).

РНК цитоплазмы этих клеток, как полагают большинство исследователей, тесно связана с процессом синтеза фибриллярного белка. Пополнение цитоплазматической РНК происходит главным образом за счет ядрышка с помощью транспортной РНК (A. Jagget, 1973, и др.) или путем прямой передачи содержимого ядрышка через ядерную мембрану в цитоплазму клетки (Михайлов И. Н., 1968). В шиповидном слое содержание ДНК и РНК снижается и характеризуется очень неравномерным распределением в пределах ядра. Еще меньше нуклеиновых кислот определяется в клетках

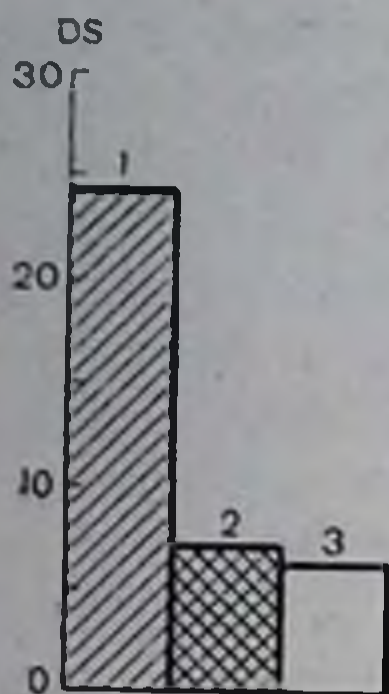


Рис. 84. Гистограмма результатов пересчета средней плотности ядер эпидермиса кожи живота человека на их среднюю площадь (DS). 1 — базальный слой; 2 — шиповидный; 3 — зернистый.

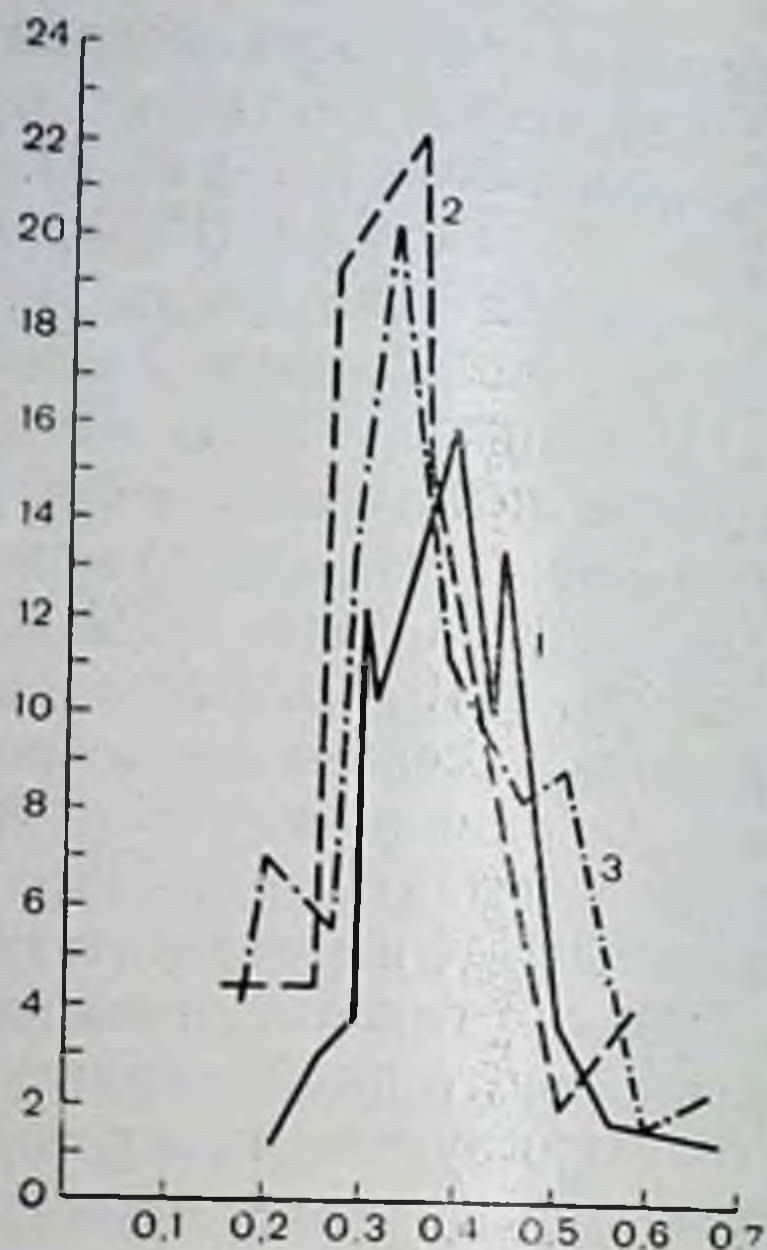


Рис. 85. Вариационные кривые распределений ядерно-плазменных отношений в эпидермисе кожи. Обозначения те же, что на рис. 84.

зернистого слоя. Усиление окрашиваемости некоторых ядер и ядрышек этого слоя, очевидно, вызвано конденсацией ядерных структур и общим уменьшением объема ядра.

Среднее содержание ДНК в эпидермисе человека (в пересчете на площадь ядра) по данным цитофотометрического исследования обладает наибольшей стабильностью во всех образцах в клетках базального слоя и составляет 24,0. В ядрах шиповидного слоя оно уменьшается до 6,3, а в зернистом — до 5,1 (рис. 84). Цитофотометрическое исследование содержания ДНК в различных слоях эпидермиса и слизистой собаки (подошва, нос, слизистая губы) показывает аналогичное уменьшение ДНК в ядрах клеток от базального слоя к зернистому (Виноградова Е. В., Михайлов И. Н., 1974).

Процесс клеточной дифференцировки, по данным этих же авторов, сопровождается уменьшением ядерно-плазменного отношения. Так, вариационная кривая изменения ядерно-плазменного отношения в базальном слое эпидермиса живота человека показывает наличие большого числа классов ядер, очевидно, за счет их малой дифференцировки и колеблется в пределах 0,2—0,68. Среднее значение составляет $0,39 \pm 0,0024$. Шипо-

видный слой характеризуется значительно меньшим количеством классов ядер и среднее значение величины ядерно-плазменного отношения равняется $0,33 \pm 0,0025$ (рис. 85). В зернистом слое количество классов ядер вновь возрастает, по-видимому, за счет их большого полиморфизма, а среднее значение ядерно-плазменного отношения снижается лишь незначительно — до $0,30 \pm 0,020$. По сравнению с тонким эпидермисом кожи живота средние значения изменения ядерно-плазменного отношения в толстом эпидермисе (кожа подошвы и носа собаки) более выражены и составляют соответственно в базальном слое $0,43 \pm 0,0165$ и $0,40 \pm 0,0095$, в шиповидном слое $0,35 \pm 0,0160$ и $0,25 \pm 0,077$, в зернистом слое $0,23 \pm 0,0130$ и $0,19 \pm 0,0062$. В тонком эпидермисе ядерно-плазменное отношение в базальном слое на 20% выше, чем в зернистом, а в толстом эпидермисе это различие достигает 50%.

По данным стереологического исследования А. Ж. Р. Klein-Szanto (1977), отношение объема ядра к объему цитоплазмы от базального слоя к зернистому в эпидермисе человека уменьшается с 0,4 до 0,06.

Уменьшение ядерно-плазменного отношения в верхних слоях эпидермиса, по-видимому, связано не только с повышением степени дифференцировки клеток, но главным образом с уменьшением объемов цитоплазмы и ядра за счет расходования его содержимого в процессе ороговения. Усиление активного выхода нуклеопротендов из ядра в цитоплазму по мере продвижения клеток от базального слоя к зернистому особенно хорошо заметно при электронно-микроскопическом исследовании.

Выход ядерного содержимого в цитоплазму клеток эпидермиса можно рассматривать не только как процесс обмена молекулами нуклеиновых кислот между ядром и цитоплазмой (J. L. Miller, 1962; R. J. Gonzales, 1963), но и как свидетельство непосредственного и активного участия ядерных нуклеиновых кислот в процессах внутриклеточного синтеза и образования кератогиалина.

Быстрому расходованию и молекулярной перестройке содержимого ядра в зернистом слое и его исчезновению в роговом, возможно, способствует обнаруженная ДНК- и РНК-азная активность в этой переходной зоне (P. Santoiani, S. Rothman, 1961; J. K. Steigleder,

W. P. Raab, 1962, и др.), а также воздействие гидролитических ферментов и кислой фосфатазы кератиносом и лизосом. V. B. Grossic, H. S. Black (1977) наблюдали увеличение выхода кислой фосфатазы из лизосом после ультрафиолетового облучения эпидермиса.

По данным A. Jarrett (1967), оба фермента локализуются преимущественно в ядрах эпидермиса. При этом в базальных клетках отмечается плотная диффузная внутриядерная реакция, а в зернистых клетках преобладает перинуклеарная реакция. Авторы подчеркивают активное участие ДНК- и РНК-азы в процессе кератинизации, в частности в удалении ядра. По их мнению, нормальный механизм удаления ядра состоит из двух фаз. В течение первой нуклеиновые кислоты под влиянием обоих ферментов подвергаются гидролизу с образованием ди-, три- и полинуклеотидов, разрушающихся во время второй фазы под воздействием кислой фосфатазы, высокая активность которой обнаруживается в этой зоне.

Перинуклеарная локализация ДНК- и РНК-азы в клетках зернистого слоя и приведенные выше данные подтверждают нашу концепцию о формировании кератогиалиновых масс путем утилизации ядерного содержимого, выходящего из ядра и подвергающегося своеобразному разрушению с образованием более простых соединений.

Результаты Jarrett свидетельствуют также о том, что активность обоих ферментов весьма чувствительна к изменению рН среды. Сдвиг рН с 5,7 до 5,9 вызывает в ядрах клеток базального слоя также перинуклеарную реакцию, которая затем совсем исчезает. ДНК- и РНК-аза верхних слоев эпидермиса и, в частности, клеток зернистого слоя менее чувствительна к изменению рН среды, т. е. они могут функционировать и в неблагоприятных условиях воздействия внешней среды.

Следует подчеркнуть, что под содержимым ядра, выходящим в цитоплазму, по-видимому, следует понимать не только нуклеиновые кислоты, но и белковый, липидный и углеводный компоненты ядра, а также многочисленные ферменты. Высокое содержание мукополисахаридов в ядрах эпидермальных клеток обнаруживается при обработке рутением и лантаном. Характерно, что в слизистой оболочке губы (неороговевающий эпителий), где процесс ороговения носит незавершенный характер

и в клетках зернистого слоя не образуется значительного количества кератогиалина, а в подлежащих клетках относительно слабо развит тонофибрилярный аппарат, менее выражен и выход ядерного содержимого в цитоплазму, а само ядро с измененной структурой сохраняется в отдельных роговых чешуйках.

Более высокое содержание РНК по сравнению с ДНК (24,1 и 9,1 мг на 100 г свежей ткани) (J. Rodesch, P. Mandel, 1957) и значительное количество рибосом в цитоплазме клеток, особенно базального слоя, очевидно, связано с высоким уровнем синтетической активности этих клеток, что подтверждается многочисленными автораддиографическими исследованиями на световом и электронном уровне. В значительной степени это связано с тем, что клетки этого слоя эпидермиса являются основным источником формирования волокнистого белка, который в виде первичных филаментов синтезируется на рибосомах при участии митохондрий.

Формирование первичных филаментов иногда отмечается вблизи наружной мембраны митохондрий. При этом часть филаментов еще сохраняет с ней структурную связь. Иногда такое явление удается наблюдать вблизи наружной ядерной мембраны преимущественно в клетках шиповидного слоя. Подобного рода результаты электронно-микроскопических исследований дают основания лишь для предположения о возможности образования первичных филаментов из наружной ядерной и митохондриальной мембран. Это предположение можно рассматривать только в качестве гипотезы, так как оно не имеет достаточной аргументации и дополнительных доказательств.

Активный синтез волокнистого белка, возможно, продолжается и в клетках шиповидного слоя, но он здесь заметно снижен, что подтверждается пониженным содержанием РНК. Морфологические данные достаточно убедительно показывают, что в зернистом слое синтетическая активность минимальна. Однако данные ряда автораддиографических исследований с мечеными аминокислотами, главным образом работы Фукуяма, Бернштейна и Эпштейна, свидетельствуют об обратном. Несмотря на объективность полученных ими результатов, трудно согласиться с мнением этих авторов, которые считают, что повышение синтетической активности в клетках зернистого слоя связано с синтезом нового бел-

ка — кератогиалина. Это не только противоречит логике построения эпидермиса, но и имеет целый ряд объективных противоположных доказательств. Данные электронно-микроскопических исследований, бесспорно, свидетельствуют о том, что клетки и все внутриклеточные компоненты зернистого слоя, завершая дифференцировку, подвергаются дезинтеграции. При этом резко уменьшается содержание цитоплазматической РНК, а ее основной источник — ядрышко (К. Фукуяма, J. A. Bergstein, 1963) в дезинтегрирующем ядре практически не определяется. Энергетические системы синтеза — митохондрии резко уменьшены в количестве и находятся в состоянии деструкции, повышено количество и активность расщепляющих ферментных систем.

Все это находится в противоречии с автордиографическими исследованиями и заставляет еще раз предположить, что в клетках зернистого слоя преобладают процессы переработки, трансформации и утилизации ядерного и цитоплазматического материала для образования кератогиалина. Этапы этого процесса, связанные с расщеплением полипептидов, освобождением активных связей, возможно, и определяют избирательное накопление в этой кератогенной зоне как некоторых собственных аминокислот, так и вводимых извне.

С процессом клеточной дифференцировки и ороговением эпидермиса тесно связана митотическая активность клеток базального слоя и скорость их продвижения в поверхностные слои. Эти процессы сопровождаются также уменьшением содержания нуклеиновых кислот и ядерно-плазменного отношения в клетках эпидермиса по направлению от базального слоя к зернистому.

Эпидермис является постоянно пролиферирующей тканью, в которой хорошо сбалансированы появление и отторжение клеток, завершивших свою дифференцировку. В базальном слое ороговевающего эпителия кератиноциты в течение всей жизни человека и животных постоянно подвергаются митотическому делению.

Как и у всех делящихся клеток, митотический цикл эпидермальных клеток на основании данных световой микроскопии можно разделить на четыре фазы: S-фаза, характеризующаяся синтезом ядерной ДНК; G₂ — фаза премитотического расширения; М — фаза деления; G₁ — фаза постмитотического увеличения клетки и синтеза ДНК. В свою очередь фаза деления состоит из

профазы, метафазы, анафазы и телофазы (A. Jarret, 1973; W. Montagna, P. F. Parakkal, 1974). В период профазы происходит конденсация хроматина и исчезновение ядерной мембраны. Нуклеарный гель теряет воду и образует нити спирализированного хроматина. Исчезает ядрышко. Из цитоплазмы начинают формироваться веретенообразные волокна, лучи которых выходят из центриолей и образуют двойную лучистую систему.

В метафазе веретена и хромосомы образуют метафазную пластинку. Затем с помощью обычного механизма происходит деление хромосом на две идентичные пары. На стадии анафазы кинетохоры, возникшие в предыдущей стадии и активно участвующие в делении хромосом, вместе с дочерними хромосомами расходятся к противоположным полюсам клетки. Это перемещение заканчивается на стадии телофазы. Клетка оказывается разделенной на две дочерние, в каждой из которых формируется окончательно ядро с оболочкой и вновь появляется ядрышко.

Часть дочерних клеток сразу или через некоторое время мигрирует в верхние слои и вступает в процесс ороговения, а часть остается на месте. По данным J. P. Marques-Fereira, C. P. Leblond (1965), могут иметь место одновременно три варианта: 1) обе дочерние клетки остаются в базальном слое; 2) одна дочерняя клетка остается, а другая переходит в шиповидный слой; 3) обе дочерние клетки переходят в шиповидный слой.

С помощью внутрикожного введения ^3H -тимидина и последующего исследования биопсий W. L. Epstein, H. I. Maibach (1965) показали, что время обновления эпидермальных клеток у человека в норме без учета обновления рогового слоя колеблется от 12,4 до 25,6 сут. Среднее статистически обработанное время, за которое все базальные клетки переходят в роговой слой, составляет $17,7 + 4,2$ сут. Эти результаты согласуются с данными G. D. Weinstein, E. J. Van Scott (1965), которые определили, что для замены рогового слоя требуется еще 13 сут. Таким образом, время полного обновления клеток эпидермиса человека составляет 26—28 дней, что полностью совпадает с данными R. Marks (1975), полученными на культуре кожи человека. Время обновления практически не зависит от возраста, но подвер-

жено резким индивидуальным и региональным колебаниям, которые могут достигать 4—38 сут (E. Aschheim, 1968).

Продолжительность обновления клеток эпидермиса на ладони, по данным S. Rothman (1954), составляет 32—36 сут. Для верхних конечностей оно равняется 17 сут, а для нижних увеличено до 29—30 сут. По его расчетам, время обновления клеток базального слоя эпидермиса кожи головы достигает 129 сут, а в коже живота обнаруживает существенные возрастные различия. Так, в возрасте 0—20 лет оно происходит в течение 91 сут, а в возрастной группе 21—40 лет ускорено более чем в 2 раза и составляет 43 дня.

Митотическая активность кератиноцитов базального слоя эпидермиса характеризуется у человека и особенно у животных отчетливой суточной цикличностью. При этом у дневных животных пик активности падает на ночные часы, а у ночных — на дневные. Например, по данным Л. И. Чекулаевой (1957, 1969), у мышей максимальный митотический коэффициент в $74,0 \pm 5,6\%$ приходится на 6 ч утра, а в 24 ч составляет лишь $40,0 \pm 3,7\%$. При этом он полностью совпадает с ритмом белкового обмена в эпидермальных клетках. Несколько иные данные также у мышей приводят G. Kreyberg с соавт. (1965), определяя максимум митотической активности в полночь и минимум в 14 ч. Они считают, что в основе длительности митоза лежат суточные колебания концентрации адреналина в крови, который ускоряет течение митоза. Его продолжительность зависит также от двигательной активности, уровня сахара в крови, эндокринных влияний.

У здорового человека количество митозов в эпидермисе составляет около 5% (R. Marks, 1975) и незначительно увеличивается к полуночи (J. Kahn et al., 1968). Митотический индекс в общем невелик и имеет индивидуальные, региональные и сезонные различия. С возрастом количество митозов увеличивается, хотя толщина эпидермиса имеет тенденцию к уменьшению, особенно к старости. G. Stüttgen (1965), ссылаясь на данные ряда авторов, указывает, что митотический индекс в эпидермисе человека при расчете на 1000 клеток колеблется на различных участках тела от 0,1 до 0,6. Наличие существенных региональных различий у человека в процентном содержании митозов подтверждают к при-

меру такие цифровые показатели: в базальном слое эпидермиса головы и препуция количество митозов ниже 15%, а в эпидермисе живота составляет 38—50% от общего количества митозов.

Н. Pinkus (1952) считает, что каждая базальная клетка в эпидермисе человека в течение суток проходит один митоз и максимальная митотическая активность приходится на ночное время. По мнению G. Stütigen (1965), это тесно связано с минимальной мышечной активностью. Значительное усиление последней в дневное время связано с большим потреблением энергии и перераспределением в кровоснабжении. Z. K. Cooper (1939) на основании собственных данных и обобщая данные литературы приходит к выводу, что максимум митотической активности в эпидермисе человека также приходится на ночные часы.

Если в световом микроскопе еще можно видеть немногочисленные картины деления кератиноцитов базального слоя эпидермиса человека, то при электронно-микроскопических исследованиях их очень трудно обнаружить. Поэтому результаты электронно-микроскопического исследования R. L. Olson с соавт. (1969) представляют особый интерес. Авторы изучили 200 эпидермальных клеток человека на разных стадиях митоза. Наиболее часто клетки находились в периоде профазы и реже — метафазы. Стадия интерфазы характеризовалась слабым развитием цитоплазматической сети. При вступлении в профазу объем клетки увеличивался, особенно на обоих концах ее длинной оси. Тонofilamenty смещались к периферии, и в центре клетки возникала светлая зона. В перинуклеарной области отмечалось скопление рибосом, ядерная оболочка фрагментировалась и исчезала вместе с ядрышком.

На ранней стадии метафазы образовывалось веретено и увеличивалось пространство центральной светлой зоны. На более поздней стадии метафазы по периферии митотического аппарата возникали скопления лизосом. В стадии анафазы тонофибриллы начинали вновь смещаться к центральной области клетки. Формирование новой ядерной оболочки заканчивалось в период телофазы. Авторы считают, что разделение клетки на две дочерние в значительной степени обусловлено сокращением плазмолеммы. Вблизи новообразующейся плазмолеммы отмечается появление микротрубочек.

НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ ПО ГИСТОХИМИИ ЭПИДЕРМИСА

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных различным аспектам гистохимии эпидермиса, последняя до настоящего времени остается малоизученной. Большинство данных, полученных с помощью методов световой гистохимии, в основном носили чисто описательный характер и были мало связаны с изучением динамики физиологических процессов, протекающих в эпидермисе. Результаты исследований лишь констатировали или опровергали наличие того или иного фермента, белков, липидов, полисахаридов и т. д. в клетках различных слоев эпидермиса. Кроме того, обычная световая гистохимия не позволяла установить точную локализацию того или иного вещества в различных компонентах клеток. В последние годы благодаря введению электронной и количественной гистохимии, сочетанию биохимических и морфологических методов исследования сделаны значительные успехи в изучении гистохимии эпидермиса, анализа химического строения составляющих его компонентов, биохимических аспектов внутриклеточных процессов обмена, дифференцировки и белкового синтеза как в норме, так и при различных патологических состояниях.

Данные по химическому составу белков и их гистохимическому анализу в эпидермисе и его структурных компонентах были приведены ранее. В связи с этим ниже основное внимание уделено гистохимии углеводов и липидов эпидермиса.

Углеводы

Большинством авторов в настоящее время принимается, что нормальный эпидермис взрослого человека не содержит гликогена. Некоторые исследователи все же отмечают его присутствие в блестящем слое (M. Binazzi, 1969) и в шиповидном слое эпидермиса мошонки и головы (W. Montagna, P. F. Parakkal, 1974). R. F. Bell, K. M. Halprin (1968) с помощью электронной микро-

скопии обнаружили в цитоплазме базальных и шиповатых клеток гранулы, которые отличаются от рибосом большими размерами и интенсивнее контрастируются солями свинца. На этом основании авторы считают их гранулами гликогена.

Значительные количества гликогена определяются в эпидермисе в период эмбриогенеза, у детей после рождения и в многослойном плоском неороговевающем эпителии (слизистая оболочка рта, влагалища и т. д.).

В процессе регенерации после повреждений и при некоторых заболеваниях кожи в клетках эпидермиса появляются довольно значительные количества гликогена (J. Braun-Falco, 1961; R. F. Bell, K. M. Halprin, 1968; M. Binazzi, 1969, и др.). Его функция в этих процессах до конца еще не изучена. Полагают, исходя из высокого содержания гликогена в эпидермисе в эмбриональный период, что он выполняет главным образом роль источника энергии в процессах белкового синтеза и ороговения в условиях плохого снабжения клеток верхних слоев эпидермиса кислородом и глюкозой.

К. М. Halprin, A. Ohkawaga (1966), W. Montagna, P. F. Parakkal (1974), P. D. Mier, D. W. K. Cotton (1976) и др. на основании собственных данных и обобщения исследований других авторов считают, что в эпидермисе происходит активный метаболизм глюкозы, при этом в нем обнаруживаются практически все ферменты цикла трикарбоновых кислот (гексокиназа, фосфогексоизомераза, фосфофруктокиназа, альдолаза, триозофосфатизомераза, триозофосфатдегидрогеназа, фосфатдегидрогеназа, фосфоглицераткиназа, фосфоглицеромутаза, энолаза, пируваткиназа и лактатдегидрогеназа), с помощью которых в клетках осуществляется анаэробное разрушение глюкозы. В эпидермисе, особенно в верхних слоях, определяется также высокая активность ферментов гексозомонофосфатного шунта: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа и фосфоглюконат-дегидрогеназа, тесно связанная с ускорением пролиферации клеток и повышением синтеза ДНК и РНК (К. М. Halprin, A. Ohkawaga, 1966). A. Jarrett (1973) считает, что повышение концентрации гликолитических ферментов гексозомонофосфатного шунта в верхних слоях толстого эпидермиса в норме может быть обусловлено ухудшением их снабжения кислородом и другими веществами за счет значительного увеличения расстояния от дер-

мы, а также уменьшением количества и понижением активности митохондрий в клетках этого слоя. Протекающий в этих условиях гликолиз идет в основном за счет гексозомонофосфатного шунта, который может активно функционировать при сравнительно низком содержании кислорода. В тонком эпидермисе, покрывающем большую часть тела, по-видимому, отсутствует переход к гексозомонофосфатному типу гликолиза в верхних слоях. Гликолиз здесь осуществляется по обычному типу, и в расщеплении глюкозы основная роль принадлежит гликогенфосфорилазе, фосфоглюкомутазе, гексокиназе, фосфогексоизомеразе, альдолазе, энолазе, пировуваткиназе и некоторым другим ферментам (W. Montagna, W. C. Lobitz, 1964).

Содержание глюкозы в эпидермисе, по данным W. Montagna, P. F. Pagakal (1974), определяется уровнем сахара в крови. Она свободно проникает в клетки эпидермиса и ее концентрация может достигать 50% от уровня сахара в крови (K. M. Halprin, A. Ohkawaга, 1966). Гликолитические ферменты осуществляют процесс расщепления глюкозы до молочной кислоты и частично до CO_2 .

Некоторое количество глюкозы расходуется на синтез гликогена и гиалуроновых кислот. Углеводный обмен с помощью глутаматдегидрогеназы, аланин- и аспартат-аминотрансферазы связан с аминокислотным метаболизмом (K. Adachi et al., 1967).

В процессе гликолиза в эпидермисе накапливается АТФ, которая несет в себе 80—90% всей его энергетической потребности. Гликолитическая активность значительно увеличивается при травмах эпидермиса.

K. M. Halprin, A. Ohkawaга (1966) показали, что утилизация глюкозы эпидермисом контролируется локальной концентрацией аденозиндифосфата (АДФ). Понижение содержания АДФ, которое может быть результатом какого-либо процесса, чаще патологического характера, повышает утилизацию глюкозы и усиливает гликолиз. С увеличением синтеза глюкозы возрастает концентрация АДФ, образующейся из АТФ, и тем самым тормозится синтез глюкозы и повышается гликолиз.

В нормальном эпидермисе ШИК-положительные вещества, которые гидролизуются амилазой или слюной, свето-микроскопически обычно определяются в межклет-

точных промежутках, в узелках Биццоцери — Ранвье, в области базальной мембраны, а иногда обнаруживаются и в клетках зернистого слоя (Л. М. Кириакиди, 1967; Михайлов И. Н. и др., 1970; G. B. Wislocki et al., 1951; H. S. Bennett, 1963; W. Montagna, P. F. Parakkal, 1974, и др.). По данным большинства авторов, они являются кислыми мукополисахаридами, принимают активное участие в процессе ороговения и имеют эпителиальное происхождение (O. Braun-Falco, 1956, и др.). По мнению M. A. Lippman (1965), покрывая поверхность эпидермальных клеток, мукополисахариды играют роль ноообменников и тормозят вступление клетки в митоз.

При использовании методов электронной гистохимии с помощью коллоидного железа, рутения красного и лантана установлено, что мукополисахариды в эпидермисе человека локализуются в межклеточных промежутках базального, нижней части шиповидного и рогового слоев, в десмосомах и пучках тонофибрилл, тонофибриллярно-кератогиалиновых комплексах и в нуклеоплазме ядер. В межклеточных промежутках они значительно лучше выявляются после предварительной обработки фосфорно-вольфрамовой кислотой (И. Н. Михайлов, 1968; Михайлов И. Н., Хорошков Ю. А., 1969а; K. Wolff, E. Schreiner, 1968, и др.).

Ряд авторов считают, что рутений красный и лантан специфично взаимодействуют с кислыми и сульфатированными гликозаминогликанами типа гиалуроновой кислоты и дерматансульфата (J. H. Luft, 1965; W. F. Butler, 1974; P. D. Mier, D. W. K. Cotton, 1976). Следует подчеркнуть, что при гистохимическом изучении содержания и локализации полисахаридов в эпидермисе, как и в других тканях, необходимо особенно внимательно учитывать влияние фиксации. L. Jozsa, I. Szederkényi (1967) и др. отчетливо продемонстрировали, что большинство обычно употребляемых фиксаторов и особенно формалин вызывают потерю из различных тканей, в том числе и кожи, до 40—60% содержащихся в них полисахаридов.

Липиды

L. Ranvier в 1898 г. впервые установил присутствие в роговом слое эпидермиса липидов. Он считал, что существуют три источника их происхождения: 1) липофа-

нероз эпидермальных клеток; 2) секреция сальных желез; 3) секреция потовых желез. Позднее с помощью методов световой гистохимии было показано, что су- данофильные липидные гранулы содержатся в клетках росткового слоя и располагаются перинуклеарно. При- сутствие их в межклеточных промежутках рассматри- валось как следствие плохой фиксации (W. Montagna, 1962). Небольшое количество фосфолипидов обычно оп- ределяется в узелках Биццоцерио — Ранвье межклеточ- ных мостиков. Шиповидный слой относительно богат свободным холестеролом. Свободный и эфирный холе- стерол выявляется в роговом слое с помощью реакции Беккера (Шибаета С. М., 1970; P. G. Unna, L. Golodetz, 1909; S. Rothman, 1954).

По данным биохимических исследований R. Blom- strand с соавт. (1961) и W. Gerstein (1963), в состав фосфолипидов эпидермиса человека входят лецитин, цефалин, фосфатидилсерин, сфингомиелин и др. Анали- зируя с помощью газовой хроматографии состав других липидов эпидермиса человека (сфинголипиды и ней- тральные липиды), R. P. Reinertson, V. R. Wheatley (1959) установили присутствие фосфолипидов — общих, свободных, этерифицированных и твердых стеролов, жирных кислот — в ростковом и роговом слоях эпи- дермиса. Жирные кислоты не поддавались идентифи- кации.

P. Flesch, E. S. J. Esoda (1962) выделили из рогового слоя эпидермиса человека гликопротеолипиды. D. J. Ко- оутан (1932) показал процентное содержание фосфо- липидов, холестерина и жирных кислот по отношению к сухой массе всего эпидермиса ладони и подошвы че- ловека и их раздельное содержание в базальном и роговом слоях (табл. 7). Максимальное количество этих веществ определялось в базальном слое, который сам автор с трудом мог дифференцировать от остальных отделов росткового слоя.

Характерно, что соотношение фосфолипидов и холе- стерола резко уменьшается в роговом слое, что, по-ви- димому, является следствием ороговения. В противопо- ложность этому количество жирных кислот в процессе кератинизации уменьшается не столь значительно. Наи- большее содержание фосфолипидов в базальном слое эпидермиса, возможно, связано с необходимостью фор- мирования большого количества их комплексов с холе-

Содержание липидов в эпидермисе человека в процентах по отношению к сухой массе (D. Кооутан, 1932)

Эпидермис подошвы и ладони человека	Фосфолипиды	Холестерол		Жирные кислоты	Отношение фосфолипидов к холестеролу
		общий	свободный		
Эпидермис	0,63	0,90	92,6	1,71	0,70
Базальный слой	2,72	1,56	98,2	3,94	1,8
Роговой »	0,14	0,73	81,9	2,87	0,20

стеролом для образования мембранных систем при делении базальных кератиноцитов.

Гистохимические исследования фосфолипидов и свободных жирных кислот в эпидермисе (O. Braun-Falco, 1961; A. Jarrett et al., 1965) обнаружили их более высокое содержание в зернистом слое. Это противоречие с данными D. J. Кооутан (1932), по мнению авторов, объясняется тем, что при биохимических методах липиды высвобождаются из их химических соединений, очевидно, из белково-липидно-мукополисахаридных комплексов.

По мнению A. Jarrett с соавт., гидролитические ферменты действуют аналогично биохимической экстракции, разрушая белково-липидные комплексы и освобождая фосфолипиды и свободные жирные кислоты. Последние могут также образовываться при разрушении фосфолипид-холестероловых комплексов. В качестве структурных источников этих комплексов автор рассматривает цитоплазматическую сеть и особенно митохондрии, содержащие до 30% липидов, большая часть которых представлена фосфолипидами. Однако в своих рассуждениях автор не учитывает такой важный источник липидов, как ядра клеток зернистого и верхнешиповидного слоев.

Как известно, в эпидермисе осуществляется синтез витамина D, имеющего важное значение в ряде функций эпидермиса и обменных процессах всего организма. Он образуется главным образом внутри эпидермальных клеток из своего предшественника — 7-дегидрохолестерола в результате фотодинамического процесса (A. Jarrett, 1973).

Некоторые дополнительные данные о возможном участии липидов в заключительной стадии ороговения и, в частности, в образовании кератина приведены в разделе «Процесс ороговения».

Микро- и ультраструктурная локализация некоторых ферментов в эпидермисе

G. K. Steigleder (1957), по-видимому, первым обнаружил в эпидермисе цитохромоксидазу. Благодаря его исследованиям и работам M. S. Burstone (1960) установлено, что этот фермент содержится в основном в базальном слое эпидермиса и примыкающих к нему шиповатых клетках. В зернистом слое он не определяется. Авторы связывали это с исчезновением в зернистых клетках митохондрий, хотя уже к этому времени благодаря электронно-микроскопическим исследованиям было показано, что определенное количество митохондрий еще имеется в цитоплазме зернистых клеток. Если эта гипотеза справедлива, то она еще раз подтверждает, что митохондрии зернистого слоя практически утрачивают свою активность и не могут служить поставщиками энергии для протекающих в этих клетках процессов синтеза.

Высокое содержание цитохромоксидазы в клетках базального слоя, очевидно, связано с их интенсивной синтетической и митотической активностью. Так, S. Sarguthers с соавт. (1959) определили наивысшую активность этого фермента в базальном слое эпидермиса мышей в период митотического пика.

К числу ферментов, также специфичных для митохондрий, относятся сукцинатдегидрогеназа и моноаминоксидаза. Оба энзима определяются преимущественно в базальном слое эпидермиса (W. B. Shelley et al., 1955; G. K. Steigleder, 1957). С возрастом количество сукцинатдегидрогеназы уменьшается (F. Serri, 1955). По данным W. Montagna, V. Formisano (1955), в клетках базального слоя она локализуется перинуклеарно и ассоциирована с митохондриями. Наибольшее количество сукцинатдегидрогеназы содержится в эпидермисе подошвы, колена и копчика, а наименьшее — в эпидермисе руки, грудной клетки и лопаточной области. Аналогично цитохромоксидазе падение активности сукцинатдегидрогеназы в направлении от базального слоя к зер-

нистому, очевидно, связано с уменьшением в клетках количества митохондрий. Авторы оценивают ее как интегральную часть основной энергоснабжающей системы клетки. В результате воздействия этого фермента, а также других окислительных ферментов эпидермальна́я клетка получает необходимую энергию для роста, дифференцировки, процессов синтеза фибриллярного белка, меланина и других веществ.

Различия в активности этого фермента в различных областях кожного покрова, возможно, связаны с отличиями в митотической активности и дифференцировки базальных клеток эпидермиса этих областей и с их кровоснабжением. Чем оно слабее, т. е. чем меньше капиллярных петель приходится на единицу площади, тем ниже активность фермента. Исключение составляет сакральная область, где слабо выражена васкуляризация, но наблюдается высокая активность сукцинатдегидрогеназы.

Моноаминоксидаза в эпидермисе определяется в небольшом количестве и диффузно распределена в цитоплазме клеток росткового слоя. В клетках эпидермиса содержится и другой окислительный фермент — лактатдегидрогеназа, которую F. Hershey с соавт. (1960) обнаружили в эпидермисе подошвы и паховой области.

О. Braun-Falco (1956a) и R. A. Ellis, N. Montagna (1958) установили в нижних отделах шиповидного слоя присутствие двух типов гликогенфосфорилаз, количество которых с возрастом уменьшается, а при различного рода повреждениях кожи увеличивается. Аминопептидаза обнаружена в базальном и шиповатом слоях. В участках утолщенного эпидермиса ее количество в базальных клетках возрастает и она появляется и в зернистом слое (W. Montagna, 1962).

Наряду с высоким содержанием лактатдегидрогеназы в эпидермисе человека обнаружена высокая активность кислой фосфатазы (F. Hershey, B. J. Mendle, 1955). По данным световой гистохимии (O. Braun-Falco, M. Rupes, 1965), она определяется в кератогиалиновых гранулах и в нижних отделах рогового слоя. Электронно-гистохимически высокое содержание кислой фосфатазы установлено в меланосомах и лизосомах меланоцитов, кератиноцитов и клеток Лангерганса, а также в кератиносоме. В цитоплазме клеток зернистого слоя она распределяется диффузно (Семкин В. И., 1976; A. L. Eisen

et al., 1965, и др.). Кислая фосфатаза присутствует также в межклеточных промежутках росткового слоя в виде мелкой зернистости и исчезает в блестящем слое. W. Bejde (1954) связывает ее внезапное исчезновение с отложением липидов в клетках блестящего слоя.

G. Moretti с соавт. (1960) детально охарактеризовали региональные различия в содержании кислой фосфатазы в эпидермисе различных областей кожного покрова обезьян. Ее минимальная активность обнаружена в подошве, губах и пупочной области. Максимальная активность отмечалась в эпидермисе головы, лодыжки и колена. Характерно, что у человека слабая активность кислой фосфатазы имеется на передней поверхности голени и в межлопаточной области. Наивысшей активности она достигает в эпидермисе кожи рук и в области пупка.

По данным биохимического анализа (G. Moretti et al., 1964), наивысшей активностью кислой фосфатазы обладал эпидермис колена и лобковой области. Содержание кислой фосфатазы не обнаруживало заметной зависимости от толщины эпидермиса, но было обратно пропорционально степени оволосения.

Если еще совсем недавно наличие щелочной фосфатазы в эпидермисе подвергалось сомнению (W. Montagna, 1962), то в настоящее время можно считать доказанным ее присутствие. К. Hashimoto, К. Ogawa (1963) показали, что щелочная фосфатаза локализуется в базальном и шиповидном слое эпидермиса и в его придатках. Аналогичным образом, по их данным, распределяется и кислая фосфатаза. У эмбрионов активность щелочной и кислой фосфатазы выше, чем у взрослых животных. A. Jarrett с соавт. (1965) подтвердили наличие щелочной фосфатазы и лецитиназы в клетках зернистого слоя. Они считают, что эти ферменты участвуют в гидролизе фосфолипидов на заключительной стадии кератинизации.

По данным К. Adachi, Sh. Yamasava (1966), в эпидермисе и особенно в зернистом и роговом слоях отмечается высокая активность пируваткиназы, которая зависит от содержания Mg и K. В функциональном отношении в дополнение к синтезу АТФ она регулирует гликолитические процессы. Эти же авторы показали высокую эндолазную активность в клетках эпидермиса, его придатках и многослойном плоском неороговевающем

щем эпителии. По их мнению, Mg действует на нее как кофермент.

Одним из важнейших ферментов эпидермиса является (АТФ-аза). У человека наибольшая активность сосредоточена в митохондриях. Положительную реакцию на этот фермент дают также плазмолемма клеток, меланосомы и кератогиалин (W. Bradshaw et al., 1963). Локализация АТФ-азы на поверхности клеточных оболочек и ее отсутствие в области десмосом и на плазмолеммах роговых чешуек дало основание M. G. Farquhar, G. Palade (1966) выдвинуть гипотезу об участии этого фермента в активном транспорте ионов калия и натрия. Авторы считают, что через плазмолемму легко проникают ионы натрия, а через базальную мембрану и плазмолемму базальных клеток, т. е. через зону, граничащую с внутренней средой, — ионы калия. Таким образом, калий поступает в эпидермис из внутренней среды, а натрий — лишь из внешней. Плазмолеммы клеток росткового слоя с помощью АТФ-азы осуществляют функцию натрий-калиевого насоса. Десмосомы проницаемы лишь для ионов натрия. Во всех слоях эпидермиса и особенно в зернистом обнаружили значительную активность β -глюкуронидазы (O. Braun-Falco, 1956d; W. Montagna, 1957, и др.) и эстеразы (O. Braun-Falco, 1956b; R. A. Ellis, W. Montagna, 1958). Неспецифическая α -нафтолэстераза, по данным W. Montagna (1955), в толстом эпидермисе преобладает в нижних отделах росткового слоя. В тонком эпидермисе она почти избирательно локализуется на границе рогового и зернистого слоев. По мнению R. A. Ellis, W. Montagna (1958), эстеразы гидролизуют липиды, высвобождаящиеся в переходной зоне эпидермиса, и способствуют расщеплению свободных жирных кислот. O. Braun-Falco (1956b) обнаружил в роговом слое индоксилацетатэстеразу. В эпидермисе человека имеются также липазы и твин-60 эстераза, которые концентрируются в ростковом слое, а их количественная характеристика имеет выраженные топографо-анатомические особенности (W. Montagna, W. C. Lobitz, 1964).

АУТОЛИЗ

Общая характеристика процесса аутолиза

Прекращение обменных процессов в клетке или ткани приводит к их постепенной гибели. Наступает сложный процесс разрушения биологических структур. Для каждой ткани его продолжительность различна, но для всех имеется начальный период, когда ткани и составляющие их клеточные элементы способны полностью восстановить свою нормальную жизнедеятельность. Такое пограничное состояние между угасающей жизнью и еще не наступившей смертью, по-видимому, можно определить как парабиоз. При паранекрозе или некробиозе клетка или ткань ближе к своей окончательной гибели, но при определенных условиях также способна «реанимировать» с более значительными повреждениями, которые полностью восстановить, очевидно, уже нельзя.

Начальной фазой посмертной деструкции тканей и клеток принято считать аутолиз, к которому впоследствии присоединяется бактериальное гнилостное разложение. Широко распространенное ранее представление об аутолизе как о самопереваривании тканей под действием протеолитических ферментов, освобождающихся при распаде клеток, в настоящее время нуждается в пересмотре. В этом процессе участвуют также и другие ферменты, а сам «распад» клеток является не причиной, а следствием аутоинтоксикации внутриклеточными метаболитами, нарушения ионного равновесия, изменения коллоидального состояния и воздействия множества протеолитических ферментов, которые содержатся внутри клеток и клеточных органоидов в обычных физиологических условиях.

П. Клен (1962) определяет аутолиз как разложение тканей собственными ферментами. М. J. R. Dawkins (1959) считает, что он начинается тогда, когда поступление энергии в виде АТФ падает ниже уровня momentальной потребности. В настоящее время в связи с концепцией об электропотенциалах как основных энер-

гетических источниках жизнедеятельности клеток это положение требует соответствующей коррекции.

Аутолиз связан с действием клеточных энзимов и в его основе лежит главным образом гидролитическое расщепление белков, нуклеиновых кислот, углеводов и жиров (O. Neubaueg, 1928; E. Müller, 1955; H. Letterer, 1959, и др.). В связи с этим Е. Ф. Лушников и Н. А. Шапиро (1974) определяют аутолиз как «... выработанное в процессе эволюции свойство биологических объектов разлагать гидролитическим путем собственные структуры разного уровня» и подразделяют его на прижизненный и посмертный.

Скорость и интенсивность этого процесса зависит от вида тканей и клеток, их функционального состояния, причин смерти, а также воздействия различных внешних факторов (O. Braun-Falco, W. Winter, 1964; D. H. Beaver et al., 1965).

По мнению ряда авторов (Федотова К. П. и др., 1967; D. Logke, 1953; F. M. Oliveira et al., 1964), одно из ведущих значений в начальной фазе аутолиза имеет клеточный ацидоз. Он развивается относительно быстро и в течение первых 24 ч рН в клетках и тканях смещается до 6,7—6,4, а в сердечной мышце, печени и почке в первые 30 ч — до 4,7 (D. Logke, 1953). Позднее значение рН возвращается к исходной величине, а затем смещается в щелочную сторону (Клен П., 1962).

Большинство исследователей считают, что такая динамика изменения рН связана с различными стадиями ферментативных процессов. Первая и наиболее ранняя стадия — гликолитическая — характеризуется образованием большого количества молочной кислоты, которая обуславливает относительно быстрое развитие ацидоза. По данным К. П. Федотовой, например, через 24 ч содержание молочной кислоты в почке возрастает вдвое. По-видимому, определенное значение имеет также терминальное накопление CO_2 .

Вторая стадия — протеолитическая. Она развивается приблизительно через 48 ч после смерти, а иногда и раньше, и сопровождается разрушением белка под действием активированной протеиназы (O. Schmidt et al., 1959; H. Letterer, 1959). При этом в аэробных условиях преобладают окислительные процессы с образованием CO_2 и NH_3 при щелочном значении рН. В анаэробных условиях процесс более замедлен и характеризуется об-

разованием аминокислот. Полагают, что окисление активизирует катепсины, оптимальная активность которых лежит в пределах рН 4,0—5,0.

Скорость и интенсивность аутолиза в значительной степени зависят от окружающей температуры. Одни авторы считают, что наиболее интенсивно он протекает при 37—40°C, а при высоких и низких температурах его интенсивность снижается (E. Müller, 1955; W. Greuer et al., 1956). Другие полагают, что при высокой температуре скорость и интенсивность процесса аутолиза возрастает (F. M. Oliveire et al., 1964). По данным П. Клена (1962), высокая температура смещает рН тканей до 6,7 и тем самым ускоряет наступление посмертных аутолитических изменений. Для оптимального действия ферментов требуются различные температурные условия. Активность протеаз тормозится при 18°C, а липаз — лишь при —22°C. Это, по мнению П. Клена, является причиной того, что аутолиз в тканях, консервируемых на холоду, течет иначе, чем в тканях, сохраняемых при комнатной температуре. По-видимому, определенное значение имеет также дегидратация тканей, которая может способствовать активации ранее интактных ферментов.

Накопление в цитоплазме клеток небольших молекул вследствие расщепляющего действия гидролитических ферментов, а также кислот и ионов (ацидоз) повышает осмотическое давление, что приводит к проникновению воды внутрь клетки и ее набуханию. Это в свою очередь вызывает частичную коагуляцию белков цитоплазмы в виде мелкой зернистости (мутное или трупное набухание). Расщепление липопротеидных комплексов (липофанероз) способствует появлению в цитоплазме свободных капелек жира (Де Робертис Е. и др., 1962). Указанные изменения наряду с эозинофилией в большинстве руководств рассматриваются как начальные микроскопические признаки аутолиза. Например, в паренхиматозных органах они могут возникать уже спустя 12 ч после смерти (Касьянов М. И., 1954). Позднее в цитоплазме отмечаются явления вакуолизации, что, возможно, связано с накоплением жирных кислот (F. M. Oliveira et al., 1964). Приток воды в клетку вызывает уменьшение содержания в ней калия и увеличение содержания натрия. Изменяется также содержание ионов Са и Mg (H. David, 1965). Наиболее четко

аутолитические изменения выражены в ядре, что иногда даже используется для оценки степени посмертных нарушений в тканях. В конечной стадии, которой предшествуют более ранние деструктивные процессы, они обозначаются как пикноз, кариорексис и кариолизис. Отмечаемое при пикнозе увеличение базофилии, по данным Робертиса, явление кажущееся, так как оно связано с уменьшением объема ядра, а не с увеличением степени поглощения красителя. Н. David (1965) показал, что содержание ДНК в первые 6 ч аутолиза практически не изменяется, а через 16 ч уменьшается на 70%. Однако Ф. Н. Kasten (1960) не обнаружил уменьшения количества ДНК даже через 36 ч аутолиза. Гидролитическое расщепление ядерных белков вызывает повышение осмотического давления, и внутрь кариоплазмы устремляется ток жидкости. Ядро набухает, а хроматин агрегирует и конденсируется вблизи ядерной мембраны, которая приобретает ровные контуры (краевой гиперхроматоз). В клетках надпочечника (Ф. Н. Kasten, 1958) объем ядер может возрасти на 70% уже через 30 мин после смерти, в других (почки, печень) — через 1 ч. Через 2 ч объем ядер уменьшается до исходных величин, а затем еще через 28 ч уменьшается вдвое. По данным Н. Letterer (1959), кариолизис и хроматинолиз обусловлены расщеплением белковой составной части нуклеопротеидов.

При пикнозе ядер ДНК деполимеризуется и содержание белка может уменьшаться вдвое. Пикноз захватывает и ядрышко, которое распадается на отдельные фрагменты. В нем уменьшается содержание РНК и белка. Н. U. Zollinger (1948) считает, что ядрышко вообще более чувствительно к аутолизу. По его данным, пикноз, кариорексис или лизис ядер представляют собой заключительные стадии гибели клетки. Им предшествует «промежуточная» стадия, которая является обратимой и, по-видимому, может оцениваться как парабриоз. Прогрессирующие посмертные изменения ядра, которые автор разделяет на так называемые блестящий и мутный типы с гомогенизацией цитоплазмы и набуханием ядра, очевидно, относятся к некробиозу или паранекрозу.

Е. Ф. Лушников и Н. А. Шапиро (1974) считают, что вопрос о соотношении кариопикноза, кариорексиса и кариолизиса при аутолизе в настоящее время остается

открытым. Одни авторы рассматривают их как самостоятельные параллельные процессы, другие как последовательные изменения. Например, В. А. Гуляев (1970) на основании электронно-микроскопического изучения процесса аутолиза считает, что первая фаза изменения ядра характеризуется краевым гиперхроматозом (маргинация хроматина). Второй фазой является пикноз, который завершается кариорексисом (третья фаза).

Существенный вклад в изучение морфологических изменений в процессе аутолиза, особенно на его ранних стадиях, внесла электронная микроскопия. Р. Caesar (1961) одним из первых установил, что первые заметные изменения в клетках печени, кусочки которой имплантировались в брюшную полость мыши, возникают в хроматине ядра и цитоплазматической сети через 2 ч.

Внутри ядра наступают перераспределение хроматина и его агрегация. Возникает и быстро прогрессирует деполимеризация нуклеогистонового комплекса с отщеплением нуклеиновых кислот, которые диффузно распределяются по нуклеоплазме. Канальцы цитоплазматической сети подвергаются набуханию, возможно, как следствие общего набухания цитоплазмы. Рибосомы сохраняют свою структуру в течение 10 ч. Еще позднее появляются изменения в митохондриях, но протекают они быстрее.

Последующие электронно-микроскопические исследования (Саркисов Д. С. и Втюрин Б. В., 1967; Михайлов И. Н., Хорошков Ю. А., 1969б; Лопухин Ю. М. и др., 1977; S. Ito, 1962; C. Ito, 1965; C. T. Ashworth, V. A. Stemberg, 1964; H. David, S. David, 1965; M. Wrischer, 1965; D. Van Nimwegen, H. Sheldon, 1966, и др.) более детально охарактеризовали динамику процесса аутолиза в клетках печени, почек, мозга, легких, миокарда, поперечно-полосатой мышцы и т. д. Они показали, что в первые часы (1—6 ч) внутриклеточные ультраструктурные изменения весьма незначительны и ограничиваются лишь набуханием митохондрий. Подобное набухание митохондрий обнаруживалось многими авторами и в активно функционирующих клетках. Через 6—8 ч отмечалось также набухание мелких пузырьков пластинчатого комплекса Гольджи, просветление матрикса митохондрий и частичное разрушение крист.

В последующие сроки (24 и 48 ч) указанные изменения нарастали и к ним присоединились отчетливая де-

струкция ядра с конденсацией нуклеопротеидных гранул под ядерной мембраной (краевой гиперхроматоз), разрушение цитоплазматической оболочки, мембран пластинчатого комплекса и цитоплазматической сети, особенно незернистой, вакуолизация цитоплазмы и появление миелинподобных фигур. Предполагают, что образование последних, возможно, связано с разрушением и реорганизацией мембранных структур и в первую очередь микрососочков цитоплазматической оболочки (S. Ito, 1962; C. Ito, 1965).

Скорость развития аутолитических изменений в различных тканях неодинакова. Так, по данным R. Hibbs, N. Black (1963), H. David, S. David (1965), в мышечной ткани они возникают быстрее и более интенсивны, что, однако, противоречит результатам наших исследований (Михайлов И. Н., Хорошков Ю. А., 1969б).

В процессе аутолиза относительно быстро разрушаются ферменты, в частности АТФ-аза и сукцинатдегидрогеназа, а цитохромоксидаза теряет свою активность (H. David, 1965). Свободная сукцинатоксидазная активность митохондрий через 6—8 ч после смерти иногда повышается, а через 24 ч снижается на 50%. Через 48 ч она сохраняется лишь в незначительной степени. Параллельно с этим развиваются структурные изменения в митохондриях, где, в частности, разрушаются кристы и матрикс (Ито С., 1965).

Т. В. Володина с соавт. (1977) установили наличие в митохондриях печени крыс протеазы, обладающей протеолитической активностью по отношению к структурным белкам митохондрий. Ее быстрая активация в процессе аутолиза может являться основной причиной ранней деструкции митохондриальных мембран и крист.

Микро- и ультраструктурные изменения эпидермиса человека при аутолизе

Изучение процесса аутолиза, особенно его ультраструктурной морфологии, в основном проводилось на внутренних органах, кровеносных сосудах, нервной и мышечной тканях. Сведения о ранних посмертных изменениях в коже млекопитающих, особенно человека, крайне малочисленны и базируются в основном на данных световой микроскопии. Так, А. В. Румянцев (1934), ссылаясь на результаты исследований О. Р. Богомоло-

вой, указывает, что при хранении кожи крупного рогатого скота в сухом помещении при температуре 0—9°C в течение 2 сут не отмечается повреждений микроструктуры эпидермиса. При повышении температуры до 11—12°C через сутки исчезают клеточные границы, возникает набухание и изменение окрашиваемости ядер. При температуре 23—26°C уже через 10 ч появляется «ослизнение» эпидермиса, которое приводит к утрате межклеточных границ, диффузному окрашиванию ядер с исчезновением в них хроматиновой сетки и отслоению эпидермиса от дермы.

С. Р. Мучник (1950) не обнаружил в коже различных животных и человека, сохраняемой при температуре 2—4°C в течение 12—14 дней, заметных микроскопических изменений.

Интенсивность и скорость развития аутолиза в коже по данным J. Fr. Schamberg, H. Brown (1925) зависит от воздействия света и даже степени ее пигментированности. В пигментированной коже выраженность аутолитических изменений может быть на 100—400% выше, чем в непигментированной коже (S. Blazso, 1933).

Динамику развития микроскопических и гистохимических изменений кожи человека при аутолизе во влажной среде при температуре 37°C исследовали Monacelli (1929, 1943), O. Braun-Falco, W. Winter (1964). Они установили прямую зависимость между скоростью развития аутолиза и предшествующим патологическим состоянием. В коже бедра, ампутированного по поводу облитерирующего эндартериита, аутолитические изменения возникали значительно раньше и были интенсивнее, чем в нормальной коже. Наиболее отчетливо они проявлялись в эпидермисе, волосяных фолликулах и сальных железах. Потовые железы и их выводные протоки, а также соединительнотканые элементы дермы обнаруживали значительную резистентность к аутолизу. O. Braun-Falco, W. Winter (1964) выделяют пять стадий в развитии процесса в эпидермисе. Наиболее ранние морфологические изменения возникали через 15 ч (в ампутиционном материале через 3 ч) и характеризовались эозинофилией цитоплазмы, некоторым уменьшением объема ядер клеток росткового слоя с появлением светлой перинуклеарной зоны и ослаблением окраски кератогиалиновых гранул зернистого слоя. Усиление эозинофилии цитоплазмы эпидермальных клеток в качестве

одного из первых признаков аутолиза отмечали и другие авторы (E. Müller, 1955; S. P. Kent, 1957). Относительно быстро исчезали —SH-группы в зернистых клетках и в нижних отделах рогового слоя подошвы стопы. В цитоплазме и ядрышке переставала выявляться РНК, а в ядрах уменьшалось содержание ДНК. Разрушение ДНК в ядре наступает позднее, чем РНК, о чем свидетельствует потеря пиронинофильности ядрышек и цитоплазмы, которая, по мнению некоторых авторов, может рассматриваться как первый признак клеточной гибели.

Позднее усиливались явления пикноза ядер и глыбчатого распада хроматина, в зернистых клетках постепенно переставали выявляться кератогиалиновые гранулы и нарастала эозинофилия цитоплазмы. На 2—3-и сутки от ядер шиповидного и зернистого слоев эпидермиса местами оставались лишь тени или ядерная вакуоль. Гранулы кератогиалина растворялись и появлялась вакуолизация цитоплазмы базальных клеток. В области дермо-эпидермальной границы образовывались щели, отделяющие эпидермис от дермы и здесь же обнаруживались бактериальные скопления. Нарастающие гнилостные изменения в течение 2—5 сут приводили к полному разрушению эпидермальных структур.

В коже человека и млекопитающих была обнаружена протеаза, а позднее и такие протеолитические ферменты, как трипсин, катепсин, глициллейцинпептидаза и лейцинаминопептидаза (J. M. Paschoud et al., 1955; G. Stuttgarten et al., 1957; Braun-Falco O., W. Winter, 1964).

Кислая и щелочная фосфатаза, а также неспецифическая эстераза в течение длительного времени после смерти (до 3 сут) сохраняют свою активность в коже (A. Fatten, 1966; J. Packallio, 1966; J. Goffin, 1968).

По данным P. O. Fritsch, F. G. Schellander (1971), высокая нуклеозидтрифосфатазная активность в клетках Лангерганса эпидермиса морской свинки определяется и через 4—12 ч аутолиза при 37°C. Она обнаруживается и спустя 36 ч, а полностью исчезает к концу 3-х суток. При 4°C активность этого фермента сохраняется значительно дольше, вплоть до 26 дней.

В известной нам литературе практически отсутствуют сведения о динамике посмертных аутолитических изменений ультраструктуры эпидермиса человека и влиянии на степень их выраженности температурного фактора.

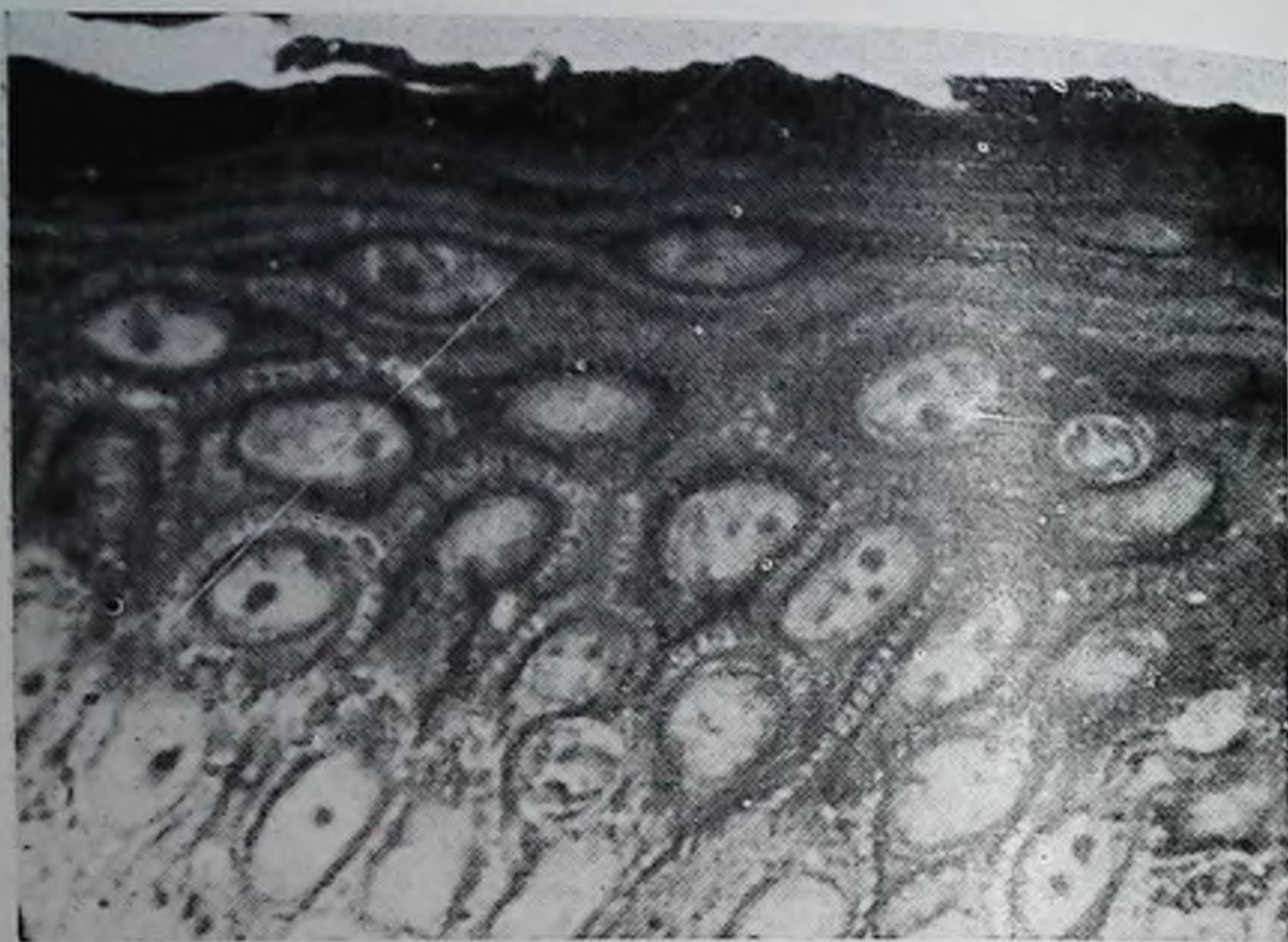


Рис. 86. 4°C. 4 ч. Структура клеток эпидермиса не изменена. Полутопкий срез. Окраска толуидиновым синим. Ок. 8, об. 100.

Электронно-микроскопическое исследование эпидермиса образцов кожи, полученных во время операции и хранившихся во влажной камере при температуре 4, 20 и 37°C в период от 2 до 72 ч показало, что в течение первых 4 ч микроструктура эпидермиса практически не изменена (рис. 86).

Начальные свето-микроскопические признаки аутолиза обнаруживаются в эпидермисе спустя 6 ч сохранения кожи во влажной камере при температуре 4°C и характеризуются незначительными изменениями структуры ядра и уменьшением его объема с появлением светлого перинуклеарного ободка и расширением межклеточных промежутков.

В последующие 12—72 ч деструктивные изменения нарастают и к ним присоединяются эозинофилия и вакуолизация цитоплазмы, появление в ней мелкой зернистости. Возникает расслоение рогового слоя, ослабление окрашиваемости кератогиалиновых гранул. Прогрессирующие изменения ядер характеризуются неоднородностью и проявляются или в виде пикноза с

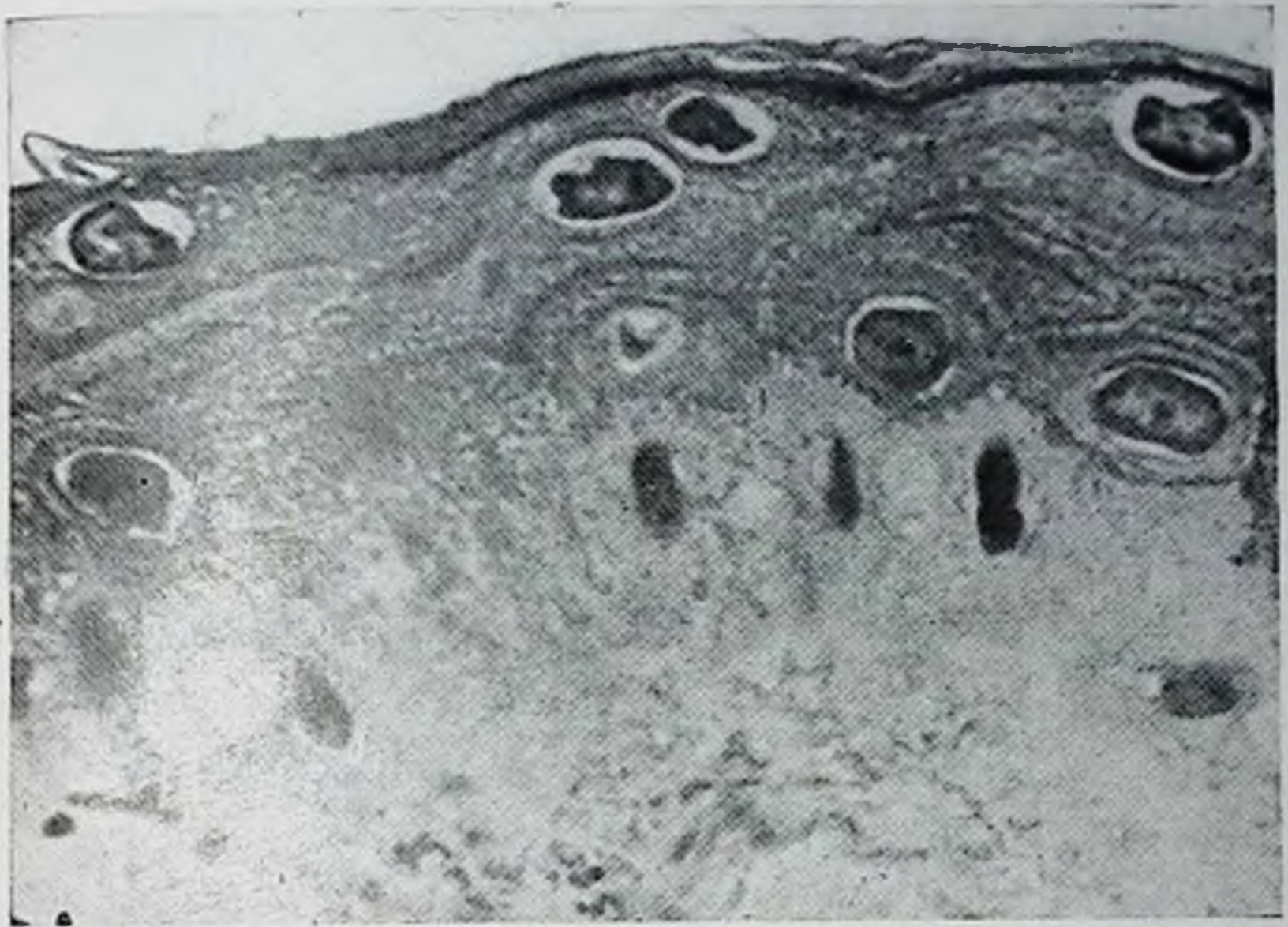


Рис. 87. 4 °С. 72 ч. В клетках зернистого слоя почти не выявляются гранулы кератогиалина. Большинство ядер в состоянии пикноза. Межклеточные промежутки почти не различимы. Полутопкий срез. Окраска толуидиновым синим. Ок. 8, об. 100.

нарастающим уменьшением объема, изменением формы и образованием перинуклеарной вакуоли, или опустошения нуклеоплазмы и сохранением формы и объема ядра (рис. 87). Однако и к концу 3-х суток микроструктура ряда эпидермальных клеток выглядит практически нормальной, не отличающейся от контроля.

Электронно-микроскопические изменения структуры отдельных эпидермальных клеток обнаруживаются уже через 4 ч хранения при 4 °С и характеризуются явлениями набухания митохондрий и нуклеоплазмы ядер с начальными признаками очаговой декомпозиции нуклеопротеидных гранул (рис. 88). В большинстве клеток эпидермиса эти явления не отмечаются. В более ранние сроки встречаются только отдельные митохондрии с признаками набухания, что наблюдается и в контроле. Просветлению матрикса с разрушением крист может быть подвержена вся митохондрия или ее участки.

В клетках шиповидного и базального слоев вблизи полюсов ядер обнаруживаются небольшие перинуклеар-



Рис. 88. 4°C. 4 ч. Фрагмент клетки шиповидного слоя. Набухание митохондрий с просветлением матрикса и частичным разрушением крист. Слабовыраженное набухание нуклеоплазмы ядра. X 78 000.

ные вакуоли. Нуклеопротеидные структуры ядра распределяются по слегка набухшей нуклеоплазме более равномерно. Между клетками шиповидного и базального слоев чаще встречаются локальные расширения межклеточных промежутков.

Через 6 часов начинают более четко выявляться изменения отдельных внутриклеточных органондов. Степень их выраженности неравномерна как у соседних клеток, так и в пределах территории одной клетки. Цитоплазма клеток зернистого слоя выглядит набухшей, просветленной и на этом фоне более четко контурированы тонофибрилярно-кератогиалиновые комплексы. Усиливается набухание митохондрий и уменьшается количество рибосом. В цитоплазме шиповидных и базальных клеток, особенно вблизи ядра, появляются локальные разрежения и немногочисленные светлые вакуоли (рис. 89). Увеличивается количество очаговых расширений межклеточных промежутков. В шиповидных клетках некоторые пучки тонофибрилл гомогенизируются.

Способность к контрастированию отдельных участков плазмолеммы клеток базального и шиповидного слоев ослабеваает и они становятся расплывчатыми. Во многих ядрах усиливается диффузность в распределении нуклеопротеидов и появляется пылевидная зернистость (явление «распыления»). Структура ядрышка уплотнена. Это согласуется с данными O. Braun-Falco, W. Winter (1964), а также H. U. Zollinger (1948), отмечавших изменение морфологии ядрышка эпидермальных и других клеток с разрушением его РНК, а также РНК цитоплазмы (утрата пиронинофильности) в первые 3—9 ч после смерти.

Спустя 12 ч отмеченные изменения прогрессируют и возрастает неравномерность в их проявлении. В отдельных клетках структура органелл и ядра полностью сохранена или изменена очень незначительно. В других она заметно повреждена, но и здесь имеются участки, где структура совершенно не изменена. Особой закономерности в развитии подобной неоднородности деструктивных изменений установить трудно. Можно лишь отметить, что в поверхностных слоях эпидермиса аутолитические явления возникают раньше и развиваются быстрее, чем в глубже лежащих отделах.

В большинстве ядер шиповидного и базального слоев нуклеоплазма равномерно заполнена распыленными

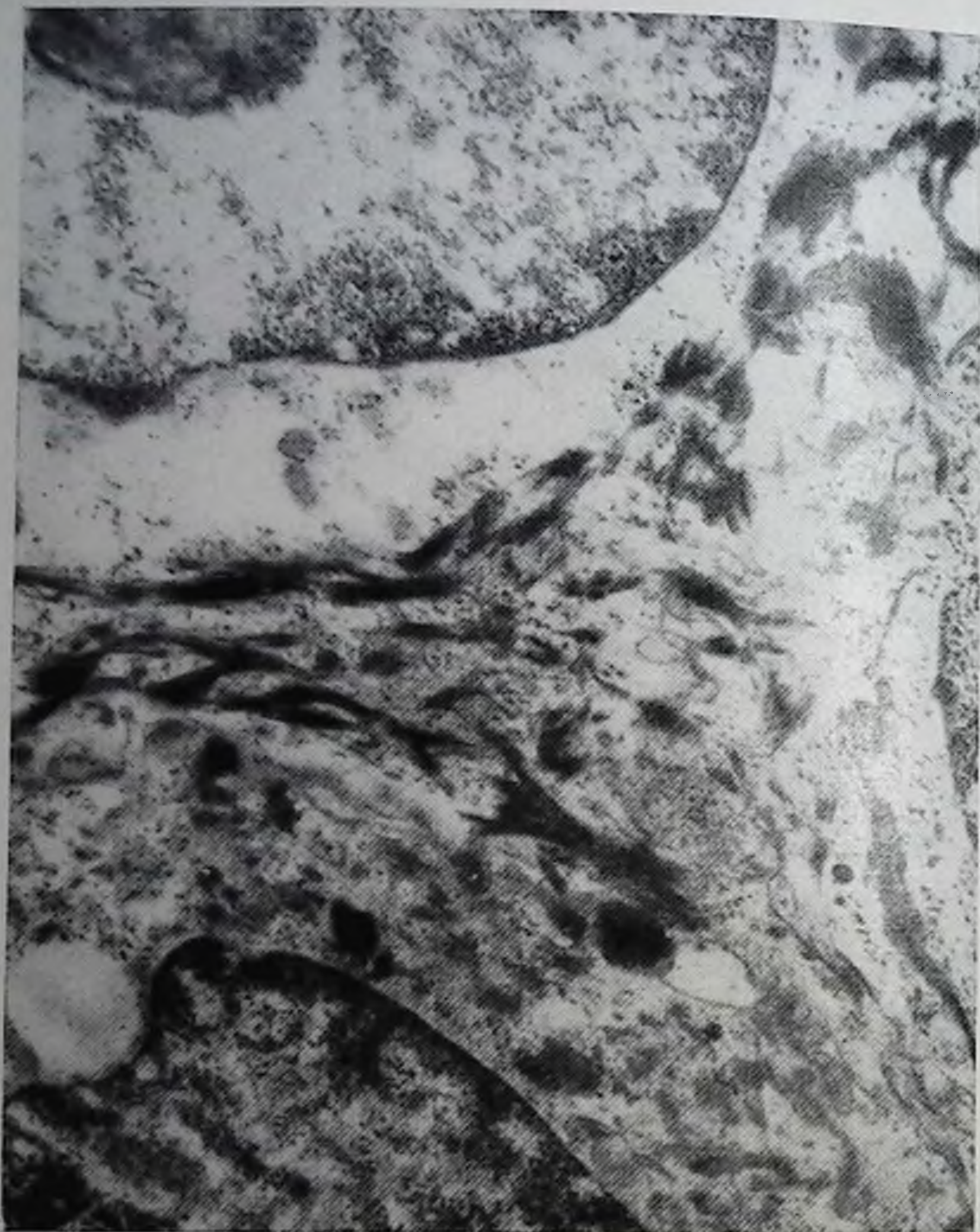


Рис. 89. 4°C. 6 ч. Участок разрезания цитоплазмы вблизи ядра с выраженным набуханием его нуклеоплазмы в клетке шиповидного слоя. $\times 18\ 000$.

нуклеопротеидными гранулами, размеры которых значительно уменьшены по сравнению с контролем (рис. 90).

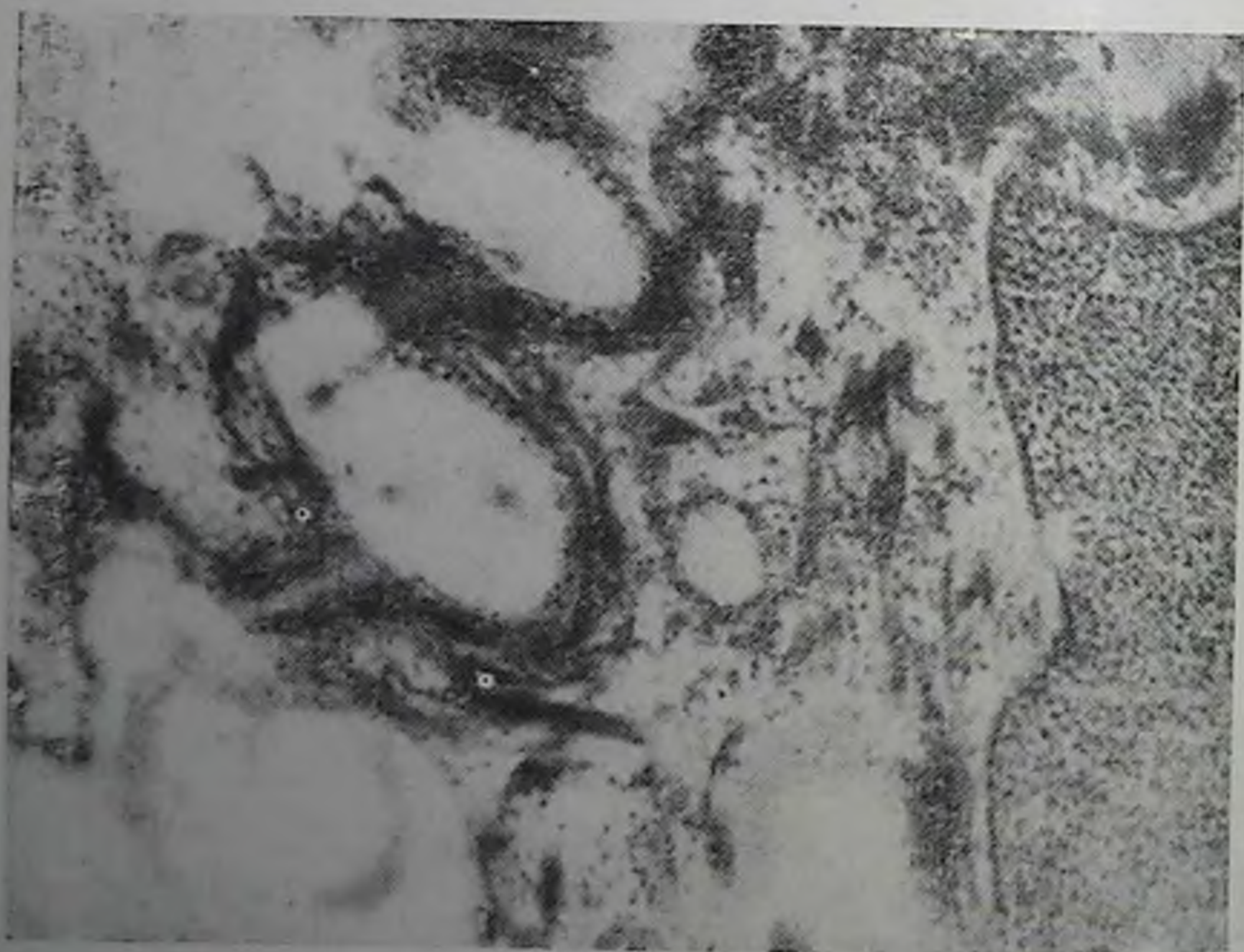
К указанному сроку довольно заметно уменьшается количество рибосом, сокращается протяженность пучков тонофибрилл, заканчивающихся в области десмосом. Увеличивается количество участков, где плазмо-



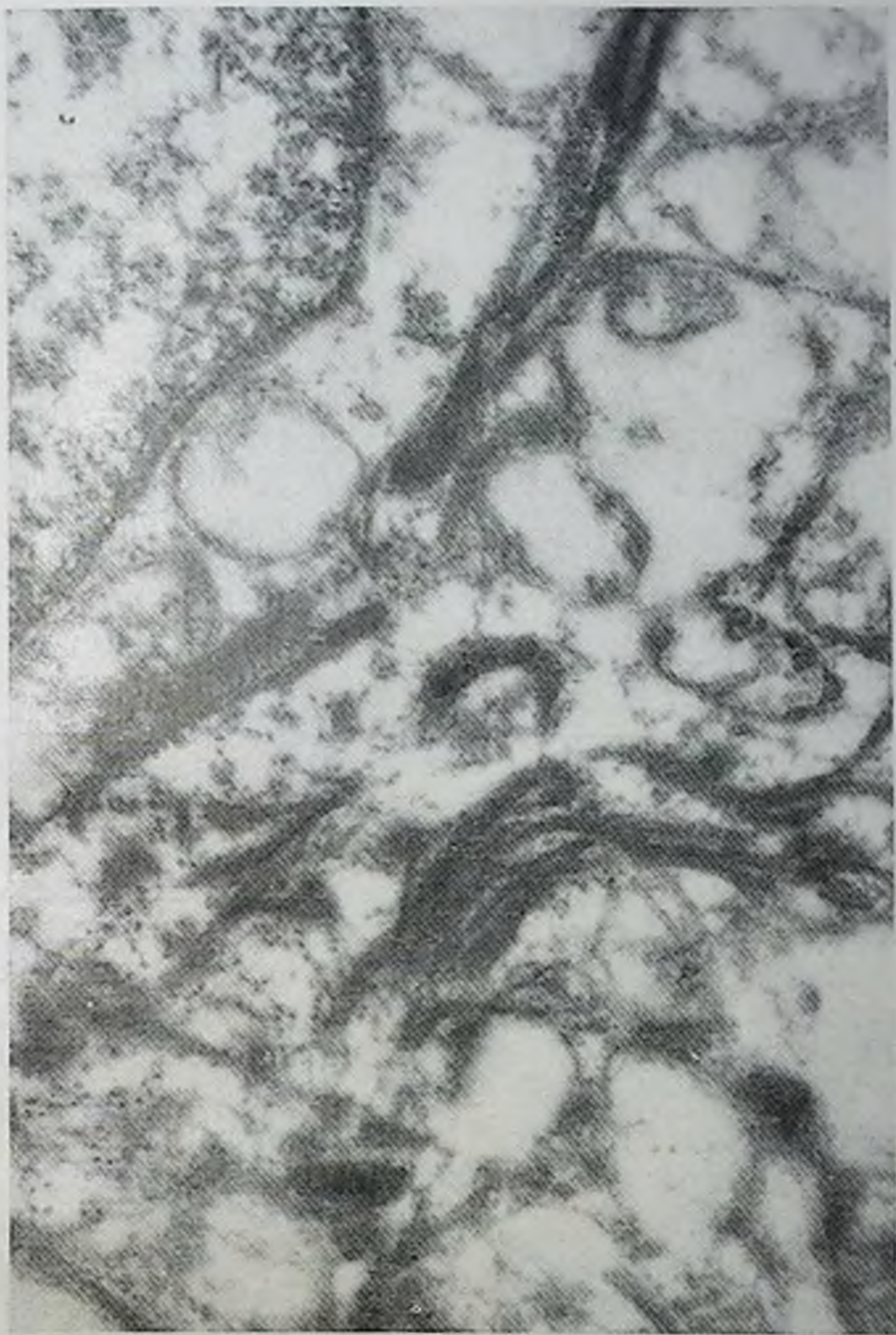
Рис. 90. 4 °С. 12 ч. Шиповидный слой. Характерное «растворение» цитоплазматических компонентов в зоне межклеточных границ и вблизи ядра. Нуклеопротенды ядра в состоянии распыленности. X 10 800.



91



92



93

Рис. 91. 4°C. 24 ч. Плазмолемма зернистой клетки хорошо сохранена, а в шиповидной почти полностью разрушена. Структура десмосом не изменена. $\times 21\ 300$.

Рис. 92. 4°C. 24 ч. Почти тотальное разрушение плазмолеммы и цитоплазматических отростков в зоне межклеточного промежутка. $\times 15\ 000$.

Рис. 93. 4°C. 48 ч. Фрагмент клетки шиповидного слоя с резким набуханием и частичным или полным разрушением структуры митохондрий. Наружная ядерная мембрана сохранена лишь в отдельных участках. Заметно уменьшено количество рибосом. $\times 63\ 000$.

лемма клеток перестает выявляться, а прилегающие участки цитоплазмы выглядят гомогенно-мелкозернистыми (см. рис. 90).

Через 24 ч нарастает разрушение плазмолеммы клеток шиповидного и базального слоев. Это особенно заметно в зоне контакта неизменной плазмолеммы зернистой клетки с частично или полностью разрушенной оболочкой шиповидной клетки (рис. 91). Зона межклеточных границ местами определяется только по сохранившим свою структуру десмосомам и бесструктурным, оптически прозрачным зонам эктоплазмы (рис. 92).

Многие ядра клеток росткового слоя приобретают зубчатые контуры, а их наружная ядерная мембрана фрагментирована (см. рис. 91, 92). Нарастание процесса деструкции и гомогенизации тонофибрилл идет как бы снизу вверх и в цитоплазме базальных клеток, как и раньше, хорошо видны тонофиламенты. Несколько увеличивается ширина светлой полосы, разделяющей плазмолемму базальных клеток от базальной мембраны, в которой становится более отчетливой филаментозность и толщина ее возрастает.

К концу 48 ч у большинства клеток шиповидного и базального слоев плазмолемма на значительном протяжении разрушена и межклеточные промежутки за счет опустошения участков эктоплазмы выглядят очень широкими. В цитоплазме увеличено количество пустых вакуолей обычно округлой или овальной формы. Уменьшено количество рибосом. Большинство пучков тонофибрилл гомогенизировано. Многие митохондрии полностью утратили свою внутреннюю структуру, а у некоторых обнаруживаются разрывы наружной митохондриальной мембраны (рис. 93).

В нуклеоплазме отдельных ядер появляются довольно контрастные комковатые массы агрегированных нуклеопротеидных гранул. Возможно, что при этом происходит также и химическая декомпозиция внутриядерных структур, в частности высвобождение липидов.

Через 72 ч отмечается дальнейшее прогрессирование всех отмеченных выше изменений структуры эпидермальных клеток. При этом плазмолемма клеток зернистого и рогового слоев полностью сохранена. Практически неизменной оказывается также сложная ламеллярная ультраструктура десмосом. В некоторых участках цитоплазмы базальных клеток различимы рас-

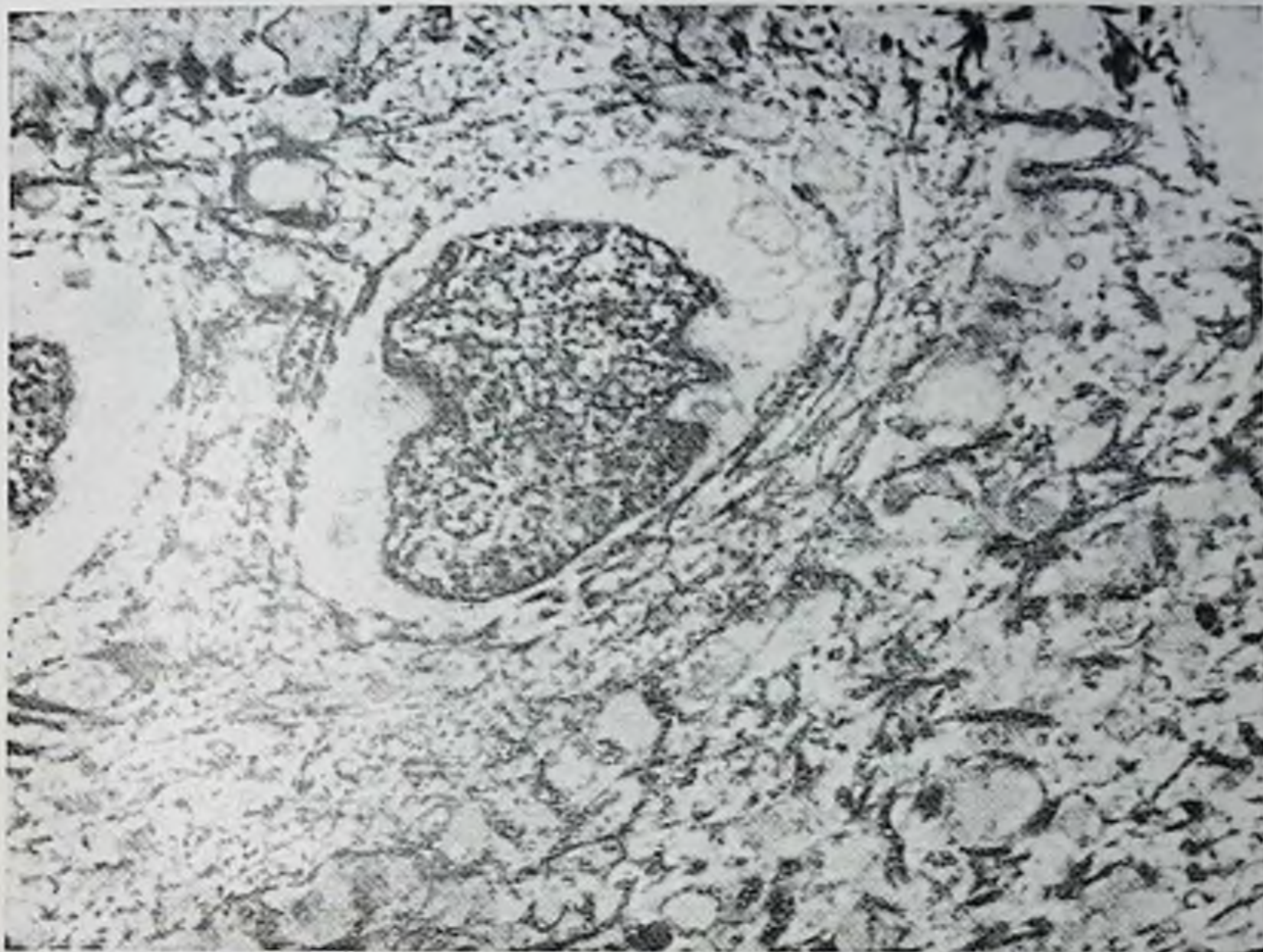


Рис. 94. 4°C. 72 ч. Характерные пикнотические изменения ядер с формированием перинуклеарной вакуоли в клетках шиповидного слоя. $\times 10\ 800$.

ширенные поперечно перерезанные каналцы цитоплазматической сети, сохранившие мембрану и расположенные на ней рибосомы, по-прежнему отчетливо видна сеть тонофиламентов.

Отдельные ядра клеток росткового слоя приобретают неправильную форму и значительно уменьшены в объеме. Их нуклеоплазма выглядит менее разреженной и заполнена комковатыми агрегированными нуклеопротеидными гранулами (рис. 94). Указанные изменения, по-видимому, свидетельствуют о процессе пикноза, развивающегося в таких ядрах. Цитоплазма вокруг них обычно на значительном протяжении оптически пуста и в ней различимы остатки отдельных цитоплазматических элементов. У многих ядер без признаков пикноза отмечается фрагментация наружной ядерной мембраны.

Полученные данные свидетельствуют, что через 3 сут нахождения образцов кожи во влажной камере при температуре 4°C ультраструктура клеток всех слоев

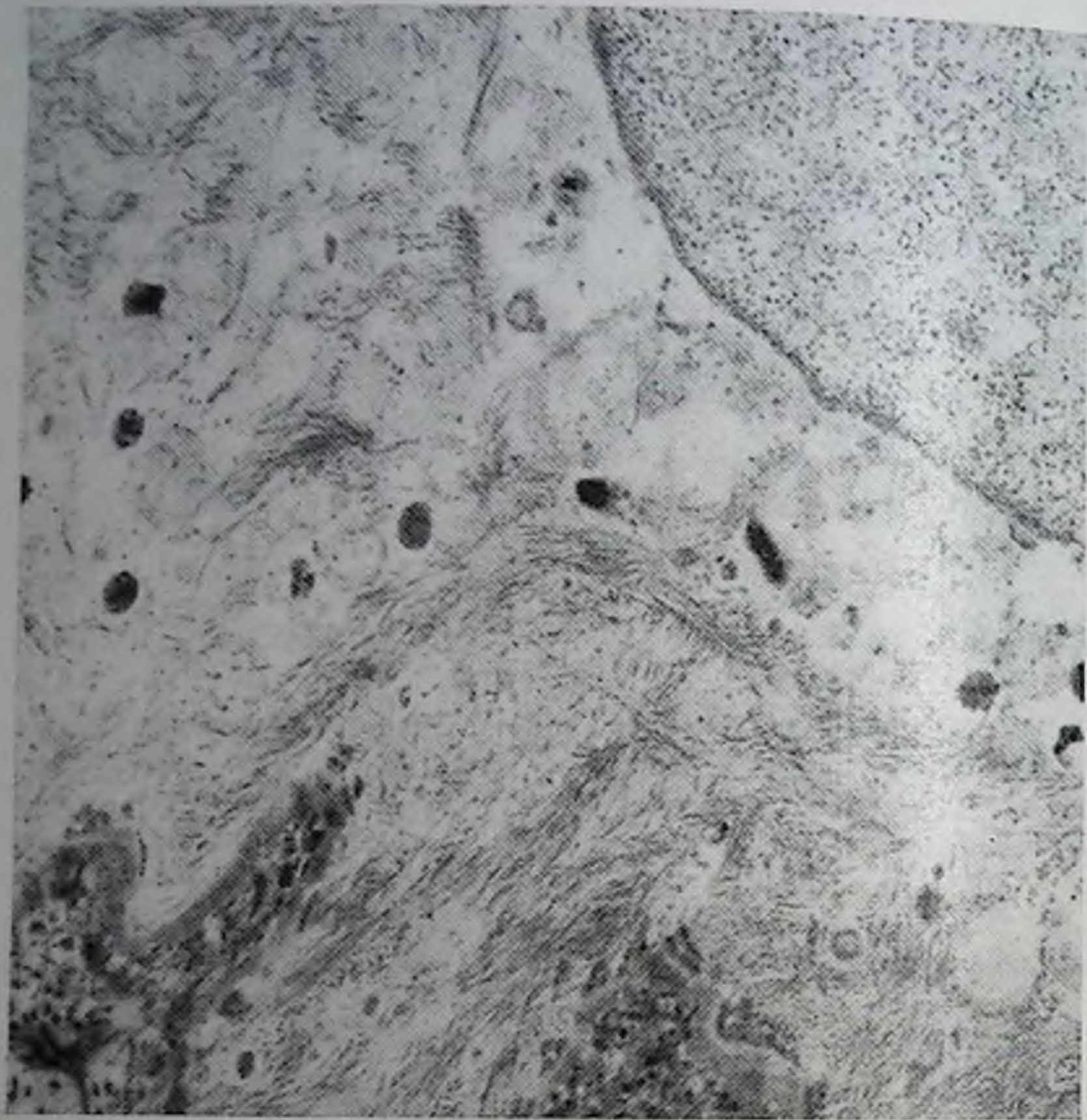


Рис. 95. 20°C. 4 ч. Фрагмент клетки базального слоя. Нуклеопротеиды ядра частично распылены. Цитоплазматические структуры вблизи ядра подвергаются своеобразному лизису. $\times 23\,400$.

эпидермиса, кроме рогового, претерпевает значительные изменения. Лишь немногочисленные клетки или их участки, в основном базального слоя, обнаруживают удовлетворительную сохранность.

При температуре 20°C в период от 2 до 4 ч ультраструктура клеток всех слоев эпидермиса практически не отличается от контроля. К концу 4 ч у полюсов отдельных ядер клеток базального слоя появляются единичные вакуоли и наблюдается своеобразное «расплавление» содержащихся здесь цитоплазматических элементов. Нуклеопротеидные структуры единичных ядер частично распылены (рис. 95).

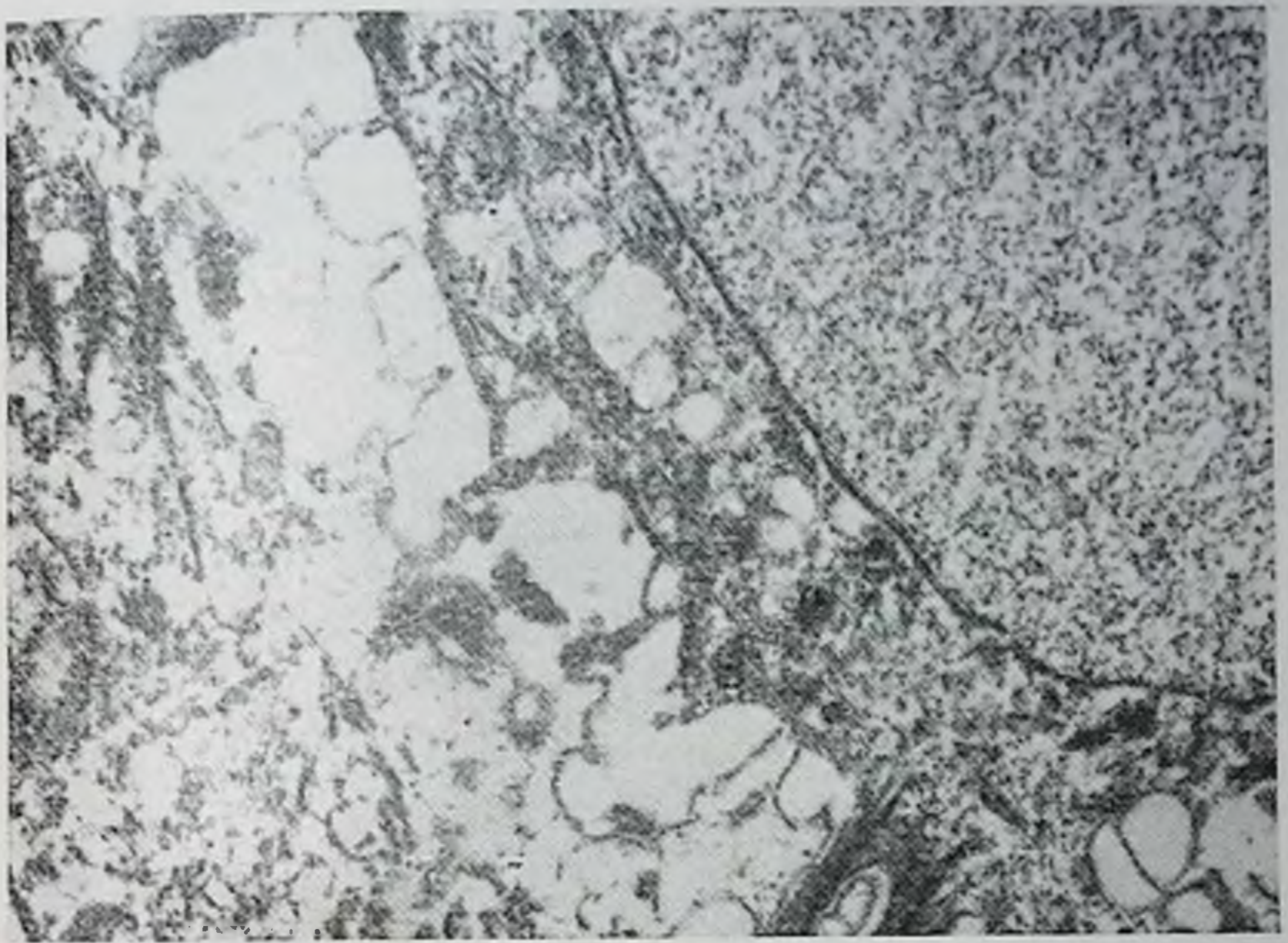


Рис. 96. 20 °С. 12 ч. Межклеточный промежуток в глубине росткового слоя расширен. Плазмолемма и ее отростки подвергаются частичному лизису. Прилегающая зона эктоплазмы опустошена. $\times 19\ 800$.

Через 6 ч в клетках зернистого и шиповидного слоев возрастает количество митохондрий с частичным или полным разрушением крист и тотальным или очаговым просветлением матрикса. Нуклеоплазма ряда ядер клеток шиповидного слоя выглядит несколько разреженной и набухшей. В ней лучше начинают выявляться фибриллярные компоненты и незначительно уплотняется ядрышко. Вблизи таких ядер появляются различные по размерам вакуоли.

Спустя 12 ч в зернистых клетках заметно уменьшается количество рибосом. У большинства митохондрий полностью разрушена внутренняя структура. Плазмолемма шиповидных клеток в отдельных участках подвергается расплавлению, фрагментируется. Межклеточные промежутки локально расширены, а прилегающие к ним участки эктоплазмы заметно просветлены (рис. 96). В некоторых пучках отмечается слипание тонофибрилл друг с другом. В части ядер усиливается



Рис. 97. 20°C. 24 ч. В зоне межклеточного промежутка шиповидного слоя плазмолеммы истончены, местами разрушены. Уменьшено количество рибосом. Хорошо сохранена ламеллярная структура десмосом. $\times 63\ 000$.

набухание и разрежение нуклеоплазмы, уплотнение ядрышка и уменьшается содержание фибриллярных элементов.

Через 24 ч ультраструктурные изменения клеток эпидермиса нарастают и характеризуются различной степенью повреждения как у соседних клеток, так и в пределах одной и той же клетки. Прогрессирует расширение межклеточных промежутков шиповидного и базального слоев с увеличением количества участков истончения, частичного или полного разрушения (лизиса) плазмолеммы (рис. 97).

Внутренняя структура большинства митохондрий почти полностью разрушена, а у отдельных митохондрий наружная мембрана фрагментирована. Усиливается вакуолизация цитоплазмы, разрушаются мембраны меланосом, нарастает гомогенизация пучков тонофибрилл. Заметно снижается количество рибосом в клетках росткового слоя. Фрагментируется плазмолемма базальных клеток на границе с базальной мембраной, в которой в свою очередь ослабевают контрастность, возрастает филаментозность и толщина. Прогрессирует деструкция ядер клеток, увеличивается перинуклеарное пространство с частичной фрагментацией наружной ядерной мембраны и образованием вакуолей (рис. 98).

Спустя 48 ч плазмолемма клеток базального и шиповидного слоев на значительном протяжении разрушена и зона межклеточных границ определяется по десмосомам, сохранившим свою структуру, и заканчивающимся вблизи них гомогенизированными и укороченными пучками тонофибрилл (рис. 99).

Цитоплазма клеток росткового слоя во многих участках приобретает характерный «ячеистый вид» за счет образования множества светлых бесструктурных вакуолей, имеющих различные размеры, а иногда окруженных мембраной. Уменьшено количество рибосом и меланосом, структура которых заметно изменена. Ядра клеток характеризуются заметным полиморфизмом. В одних отчетливо выражены явления пикноза с уменьшением объема, изменением контуров ядерной мембраны и возникновением перинуклеарной вакуоли, полностью окружающей ядро и краевым гиперхроматозом (рис. 99).

Нуклеопротеидные гранулы в таких ядрах в центре агрегируются в комковатые контрастные массы. Ядрышко часто не определяется. В других ядрах объем сохранен, нуклеоплазма опустошена с явлениями краевого гиперхроматоза. Плазмолемма базальных клеток сохраняется лишь в области полудесмосом и отделена здесь от базальной мембраны расширенным светлым промежутком. К 72 ч еще более усиливаются вакуолизация цитоплазмы, гомогенизация пучков тонофибрилл, разрушение мембранных структур, сокращение количества рибосом и другие изменения. Менее заметно прогрессируют деструктивные изменения ядер, в которых можно иногда различить уплотненное, гомогенизирован-

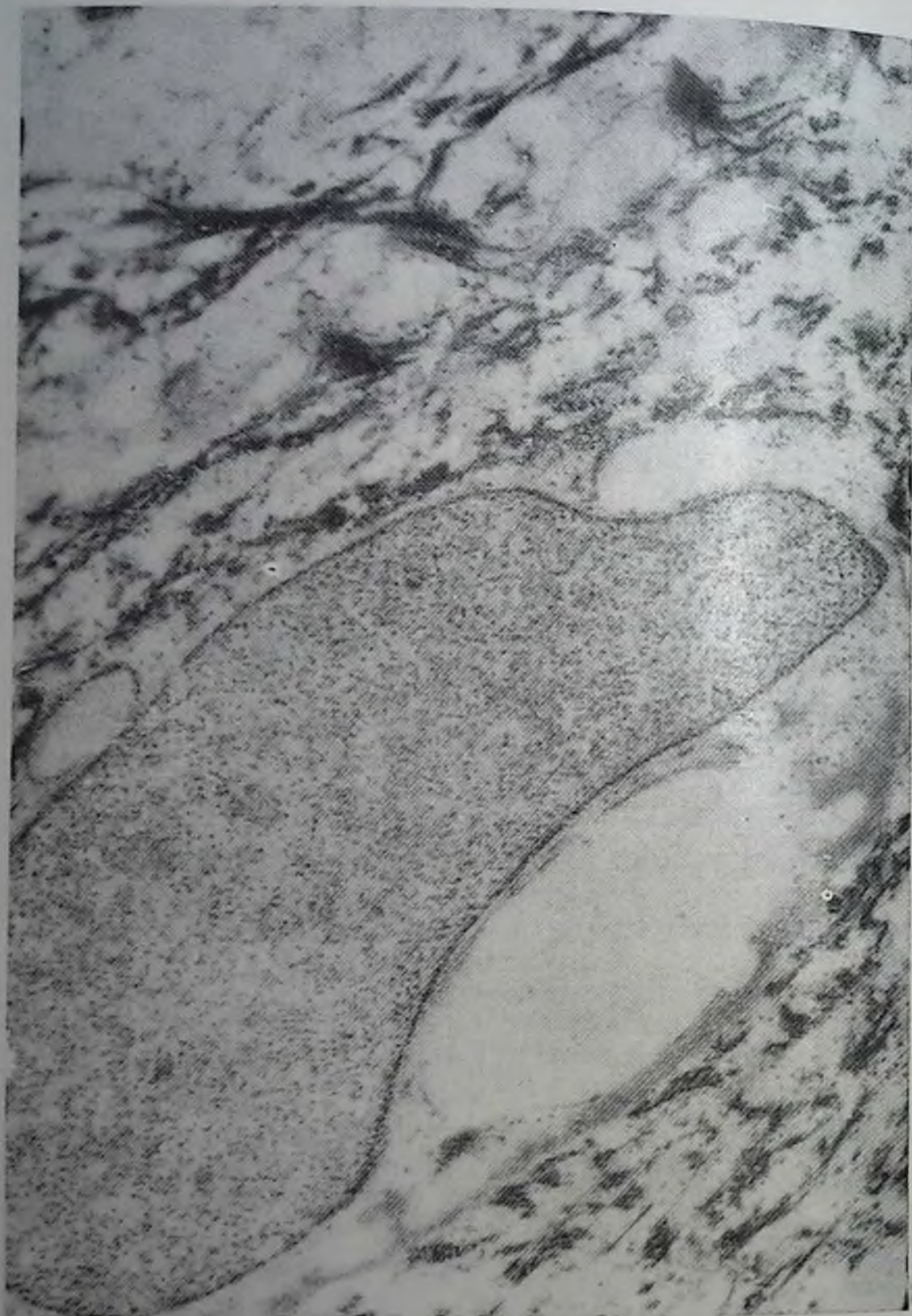


Рис. 98. 20 °С. 24 ч. Фрагмент клетки шиповидного слоя с лизисом плазмолеммы в зоне межклеточного промежутка, изменением структуры ядра, а также его формы за счет образования перинуклеарных вакуолей. $\times 7800$.

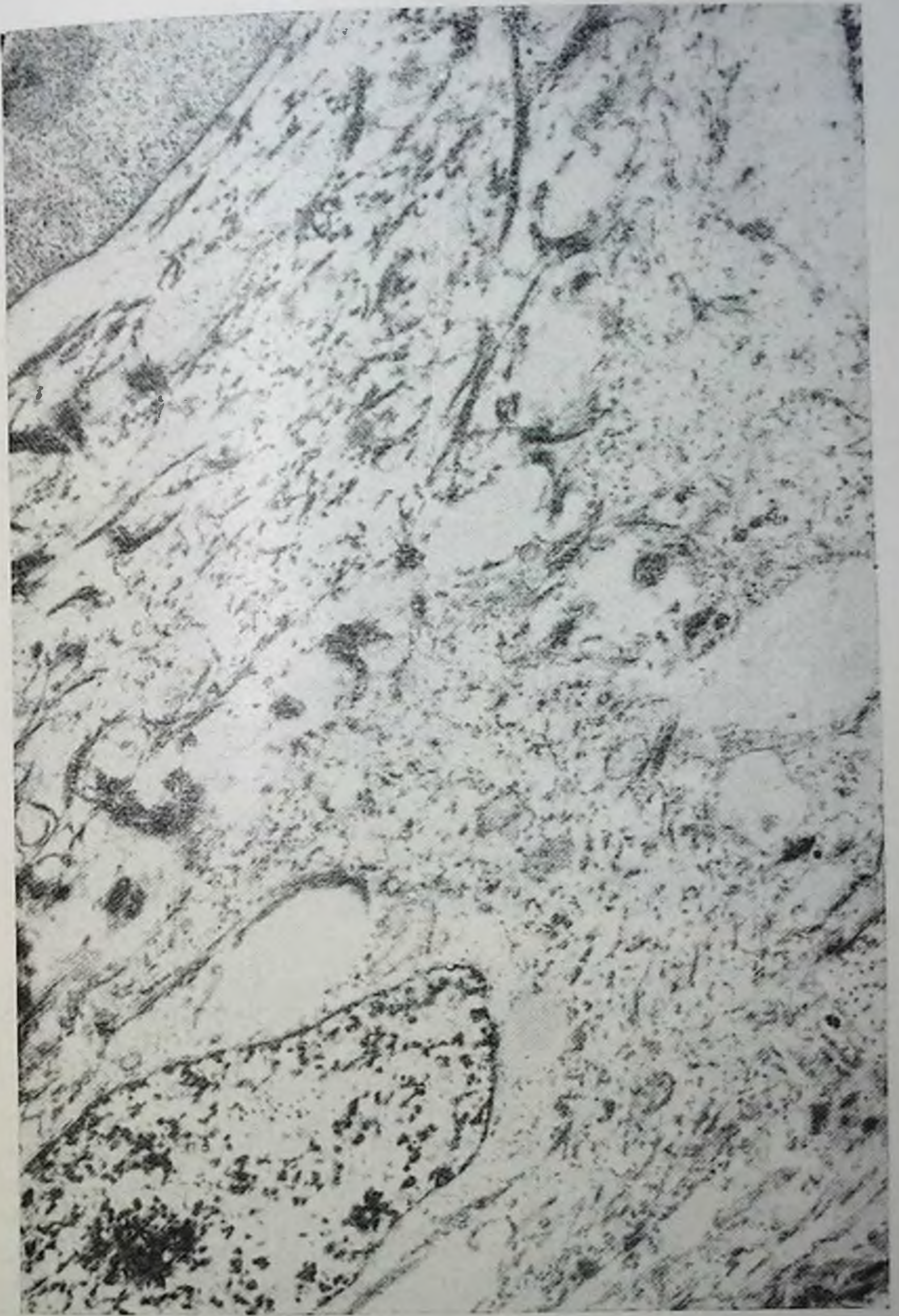


Рис. 99. 20 °С. 48 ч. Структура и объем одних ядер сохранены удовлетворительно, другие находятся в состоянии пикноза. Межклеточные промежутки определяются по наличию десмосом. $\times 12\,600$

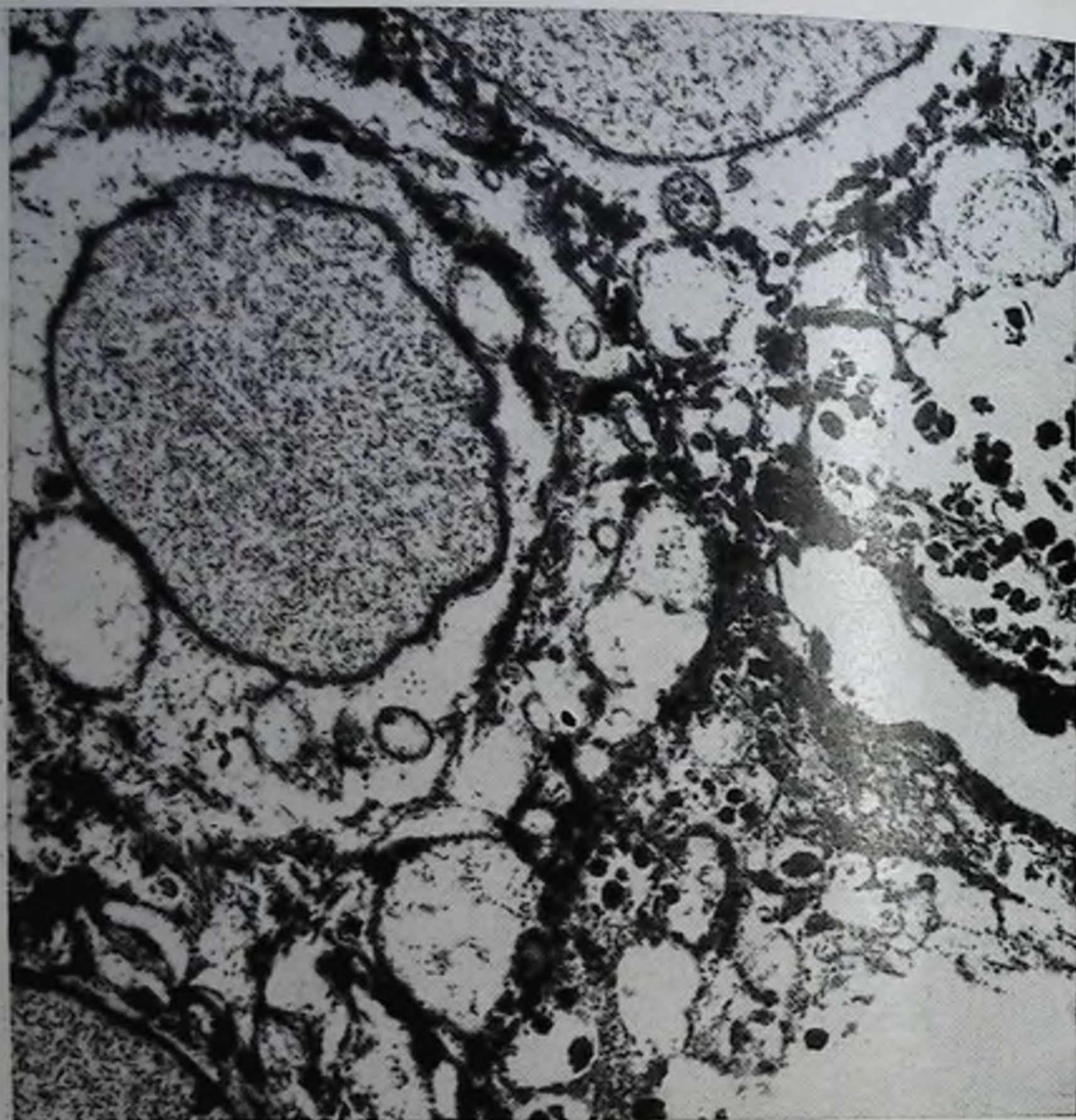


Рис. 100. 20 °С. 72 ч. Шиповидный слой. Ядро в состоянии пикноза. Цитоплазматические структуры почти полностью разрушены. X 19 800.

ное ядрышко (рис. 100). Плазмолемма клеток зернистого и рогового слоев хорошо сохранена.

К 4 ч хранения кожи при 37 °С вакуолизация цитоплазмы клеток зернистого и шиповидного слоев более выражена, чем при 4 и 20 °С. При этом некоторые участки уже приобретают ячеистый вид с заметным уменьшением количества рибосом. Увеличены количество набухших митохондрий и степень их деструкции. Вблизи ядер указанные изменения встречаются чаще и более интенсивны. Нуклеоплазма отдельных ядер клеток этих слоев выглядит несколько разреженной и в ней лучше выявляются фибриллярные компоненты.

Спустя 6 ч изменения ультраструктуры клеток всех слоев эпидермиса заметно прогрессируют. Значительно уменьшено количество рибосом также и в базальных клетках. Нуклеоплазма одних ядер разрежена, количество нуклеопротендных гранул и фибриллярных элементов в ней существенно уменьшено с характерной распыленностью оставшихся структур. В других ядрах отчетливо выражены признаки пикноза. Отмечается локальная гомогенизация пучков тонофибрилл в клетках шиповидного слоя и очаговые разрушения их плазмолеммы. Вакуолизация захватывает периферические области цитоплазмы клеток и особенно зоны межклеточных границ, образуя широкую светлую полосу, разделяющую соседние клетки.

Через 12 ч деструктивные явления в ядрах и цитоплазматических компонентах всех слоев эпидермиса прогрессируют. Наружная мембрана митохондрий, в которых до этого не отмечалось признаков набухания, приобретает трехслойное строение, извилистые контуры (рис. 101). Возрастает ширина светлого промежутка, отделяющего ее от внутренней митохондриальной мембраны. Матрикс и кристы полностью или частично разрушены.

В клетках росткового слоя возрастает ширина перинуклеарного пространства, а в наружной ядерной мембране возникают локальные разрывы. В нуклеоплазме ядра прогрессирует уменьшение количества фибриллярных элементов.

Спустя 24 ч отмечается дальнейшее усиление изменений ультраструктуры эпидермальных клеток. Нарастает вакуолизация цитоплазмы, гомогенизация тонофибрилл, разрушение внутренней структуры митохондрий, плазмолеммы клеток, нуклеопротендов ядра и рибосом цитоплазмы. Пикнотизированные ядра обычно окружены светлой бесструктурной зоной цитоплазмы.

Через 48 ч в отдельных участках рогового слоя увеличивается ширина межклеточных промежутков и ослабевает прочность соединения роговых чешуек друг с другом. Между ними появляются особые структурные образования, имеющие мелкозернистое электронноплотное содержимое и окруженные фрагментированно разрушенной однослойной мембраной. В цитоплазме зернистых клеток уменьшается количество масс кератогиалина и ослабевает их способность к контрастиро-



Рис. 101. 37°C. 12 ч. Фрагмент клетки шиповидного слоя. Митохондрии с просветленным матриксом, частичным разрушением крист и расслоением митохондриальных мембран. Наружная ядерная мембрана сохранена не на всем протяжении. $\times 91\ 000$.

ванию. Цитоплазма шиповидных и базальных клеток в отдельных участках выглядит уплотненной и содержит лишь фрагментированные гомогенные остатки пучков тонофибрилл. Такой же гомогенизации подвергаются сгущения тонофибрилл вблизи десмосом. При этом внутренняя структура десмосом остается практически неизменной. В других участках цитоплазма, наоборот, сильно разрежена, вакуолизирована и в ней с трудом удастся различать остатки внутриклеточных органов.

Неравномерность степени аутолитических изменений в клетках эпидермиса сопровождается значительным полиморфизмом ядер и заметными различиями в сохранности их структуры. В одних наружная ядерная мембрана полностью разрушена и перинуклеарное пространство не определяется, в других она еще частично сохранена. Часть ядер шиповидного слоя имеет интен-

сивно разреженную нуклеоплазму, особенно в центральных районах, с конденсацией и агрегацией нуклеопротеидных гранул вблизи ядерной мембраны (краевой гиперхроматоз) и почти полным разрушением фибриллярных элементов. Ядрышко уменьшается в объеме, приобретает округлые контуры, становится менее электронно-плотным и гомогенизируется. Отдельные ядра сморщены и их нуклеоплазма сильно уплотняется. Встречаются единичные ядра с почти тотальным опустошением нуклеоплазмы. Отмечаются множественные очаговые разрушения плазмолеммы шиповидных и базальных клеток. На границе с базальной мембраной плазмолемма сохраняется лишь в области полудесмосом. Базальная мембрана уплотнена, толщина ее несколько уменьшена, а филаментозная структура определяется с трудом.

К концу 72 ч заметно увеличивается лишь степень выраженности отмеченных выше деструктивных изменений ядер и цитоплазматических органелл. Оболочка роговых чешуек и зернистых клеток полностью сохранена (рис. 102), а плазмолемма клеток шиповидного и базального слоев почти полностью разрушена. Границы между клетками определяются лишь по гомогенизированным остаткам пучков тонофибрилл в области десмосом, структура которых практически не изменена.

Довольно значительно увеличено количество ядер с явлениями пикноза, однако сохраняются и ядра без заметных изменений объема с опустошенной нуклеоплазмой или с распыленными нуклеопротеидами (рис. 103, 104).

Пучки тонофибрилл гомогенизированы и фрагментированы. Внутренняя структура митохондрий почти полностью разрушена. Цитоплазма некоторых базальных клеток содержит значительное количество мелкозернистого детрита и небольшие липидные включения. Меланосомы уменьшены в объеме, свободно лежат в светлых больших вакуолях, утратив окружающие их мембраны.

Наряду с этим во всех слоях эпидермиса встречается немало клеток, относительно хорошо сохранивших свое строение.

Анализируя полученные данные, прежде всего следует отметить, что процесс аутолиза эпидермиса независимо от температуры хранения имеет тенденцию к распространению с поверхности вглубь, т. е. в клетках

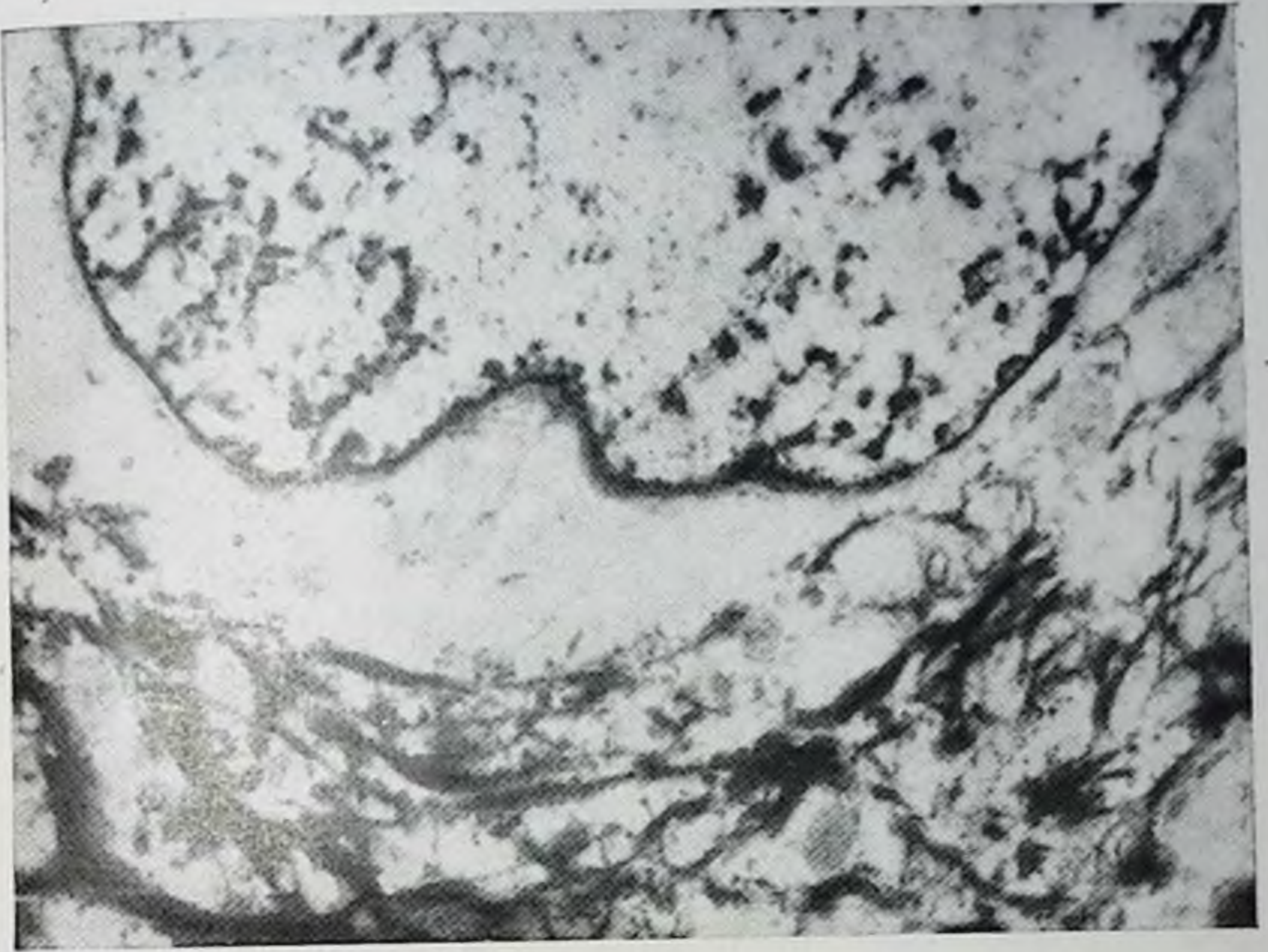


102

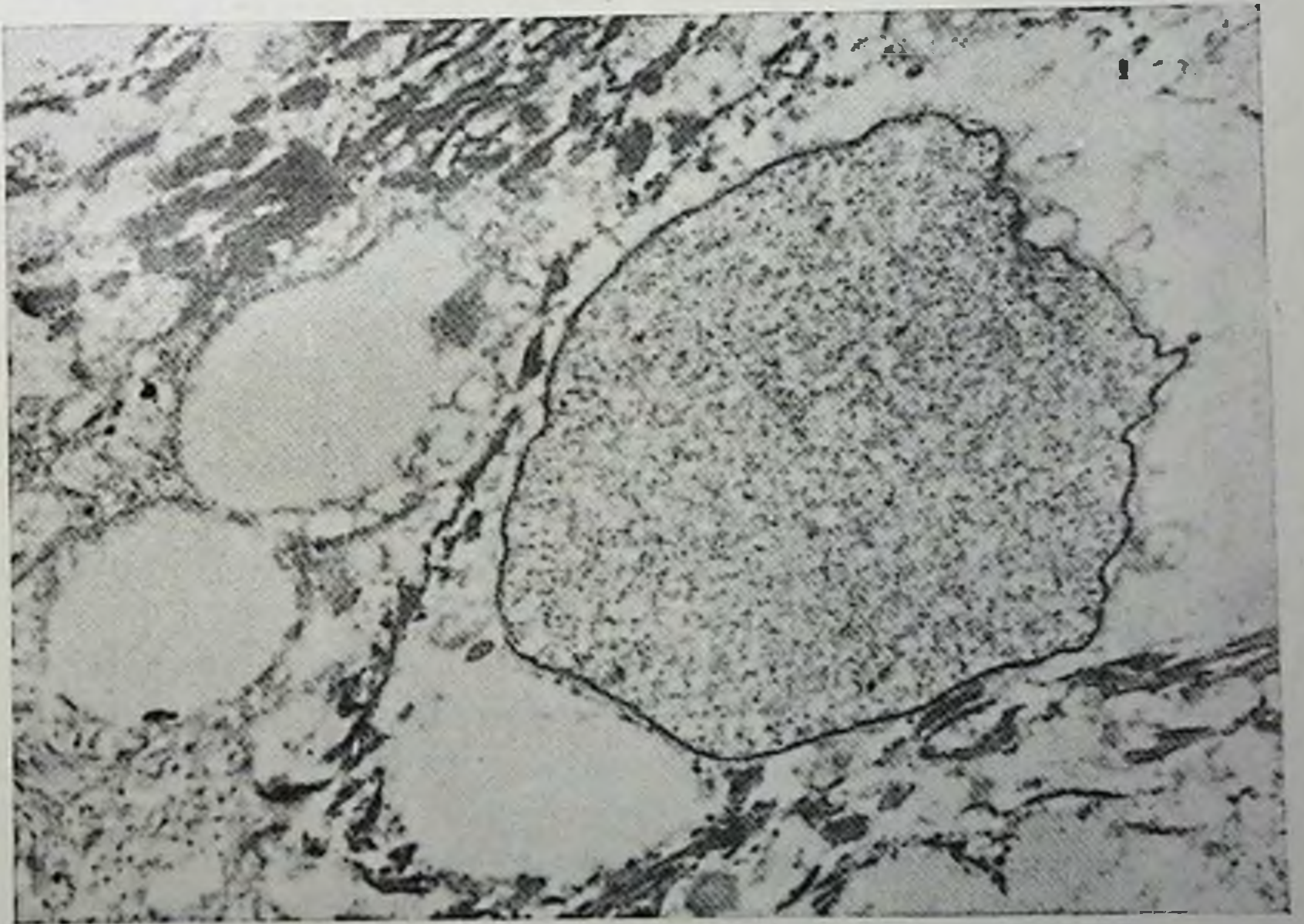
Рис. 102. 37 °С. 72 ч. Хорошая сохранность плазмолемм роговой чешуйки и зернистой клетки с вакуолизацией цитоплазмы и ослаблением контраста кератогиалиновых масс. $\times 24\ 600$.

Рис. 103. 37 °С. 72 ч. Ядро шиповидной клетки с опустошенной нуклеоплазмой и немногочисленными мелкими гомогенными агрегатами нуклеопротейдных элементов. $\times 19\ 800$.

Рис. 104. 37 °С. 72 ч. Цитоплазма шиповидной клетки резко вакуолизована. Ядро уменьшено в объеме, его нуклеоплазма сплошь заполнена распыленными нуклеопротейдными структурами. $\times 13\ 800$.



103



104

зернистого и верхнешиповидного слоев деструктивные изменения развиваются раньше и распространяются в подлежащие отделы эпидермиса. При температуре 20 и особенно 37°C они возникают быстрее, обнаруживаясь уже через 2 и 4 ч. Скорость их развития и степень выраженности также выше, чем при сохранении кожи при температуре 4°C. Вместе с этим характер повреждения внутриклеточных структур не зависит от температуры, при которой протекает процесс аутолиза.

Полученные данные по изучению детальной характеристики динамики посмертной деструкции клеток эпидермиса на электронно-микроскопическом уровне в эпидермисе человека представлялось интересным сопоставить с особенностями развития аутолитических изменений в других тканях. Можно было предположить, что в эпидермисе как в ткани, находящейся в относительно неблагоприятных условиях воздействия внешней среды и питания, процесс аутолиза будет протекать более медленно и менее интенсивно, чем в других тканях, которые, как полагают, быстрее гибнут с прекращением обменных процессов. Кроме того, характер и течение деструктивных аутолитических процессов в клетках эпидермиса предполагалось сравнить с постоянно текущими процессами ороговения, т. е. филогенетической дезинтеграцией эпидермальных клеток.

Первые признаки посмертных структурных изменений в клетках эпидермиса, так же как и в других тканях (печень, почки, мозг, легкие, миокард и т. д.), оцениваемые как аутолитические, возникают спустя 2—6 ч в виде набухания митохондрий и цитоплазматической сети (Саркисов Д. С., Втюрин Б. В., 1967; Михайлов И. Н., Хорошков Ю. А., 1969; Михайлов И. Н., 1973; H. David, S. David, 1965; M. Wrisler, 1965). По-видимому, этот первый начальный период посмертных изменений представляет собой стадию ацидоза как следствие начала процесса гликолиза (Федотова К. П. и др., 1967; D. Logke, 1953; F. M. Oliveira et al., 1964).

Отмечаемая особая чувствительность митохондрий к аутолизу, по-видимому, не определяется тканевой принадлежностью, имеет одинаковую характеристику и довольно четко выраженную динамику, не зависящую от температурных условий. Она выражается в набухании митохондрий с просветлением и разрушением матрикса и появлении сначала незначительных, а затем обшир-

ных участков расплавления крист. Одновременно с этим происходит расслоение митохондриальной мембраны. Через 24—48 ч митохондрия превращается в пустую крупную вакуоль, окруженную однослойной мембраной. На основании полученных морфологических данных можно предположить, что параллельно с быстрым исчезновением АТФ, сукциндегидрогеназы и цитохромоксидазы (O. Braun-Falco, W. Winter, 1964; H. David, 1965), т. е. активным процессом гликолиза, идет гидролитическое расщепление белков и липидов, возможно, под влиянием собственной протеазы (Володина Т. В. и др., 1977).

Большинство авторов отмечает, что параллельно с разрушением структуры митохондрий к этому времени отчетливо выражены деструкция цитоплазматической сети и ядра в виде краевого гиперхроматоза, разрушения плазмолеммы и других мембран, вакуолизация цитоплазмы и появление миелиноподобных структур.

Результаты проведенного исследования показывают, что динамика посмертных аутолитических изменений в клетках эпидермиса принципиально однотипна по сравнению с таковой в клетках других тканей. Вместе с этим следует подчеркнуть, что при анализе полученных результатов многие исследователи не учитывают явления набухания цитоплазмы и ядра, которые возникают уже спустя 4—6 ч после смерти и быстро прогрессируют в промежутке до 12 ч. Набухание ядра через 6 ч после смерти сопровождается деструкцией его гранулярно-фибрилярных компонентов, что выражается в появлении пылевидного материала, равномерно распределенного по нуклеоплазме. В таких ядрах уплотняется и ядрышко, приобретая более четкие контуры. Таким образом, наши данные не подтверждают наблюдения H. U. Zollinger (1948) о большей чувствительности ядрышка к аутолизу. Процесс аутолитической дезинтеграции внутриядерных структур, по-видимому, связан не только с разрушением нуклеопротеидных белков, особенно гистонов, но с отщеплением, а возможно, и с началом разрушения нуклеиновых кислот. По данным H. David (1965), через 18 ч аутолиза содержание ДНК уменьшается на 70%. Уменьшается также содержание РНК и белка в ядрышке. Отеку ядра в значительной степени способствует гидролиз его белков и связанное с ним повышение осмотического давления.

Таким образом, характеристика аутолитических изменений ультраструктуры ядра эпидермальных клеток свидетельствует, что они достаточно отчетливо выражены уже в первые 12 ч, а не спустя 24—48 ч, как считают многие авторы, и, по-видимому, связаны с начинающимся гидролизом белков.

К концу первых суток можно различить два основных направления, по которым развиваются посмертные изменения структуры ядер. Одни из них сохраняют свой объем и характеризуются «распыленностью» нуклеопротендов, другие уменьшаются в объеме, приобретают неровные контуры, а нуклеопротейдные гранулы образуют комковатые скопления как в центре ядра, так и под ядерной мембраной. Вокруг таких ядер образуется перинуклеарная вакуоль, которая увеличивается по мере уменьшения объема ядра. Характерно, что в этот период, т. е. через 12 ч после смерти, структура многих ядер еще практически не изменена. Возможно, это связано с жизненным уровнем и интенсивностью обменных процессов в эпидермальных клетках к моменту смерти. В течение последующих 24—48 ч увеличивается количество измененных ядер во всех слоях эпидермиса и появляется третий тип деструктивных изменений, характерный для большинства ядер. При сохранении объема ядра происходит агрегация нуклеопротейдных гранул в комковатые контрастные скопления как под ядерной мембраной (краевой гиперхроматоз), так и в центре ядра. Центральные районы ядра оказываются все более и более разреженными. Проследив процесс посмертной деструкции до 6-х суток, можно отметить, что большинство ядер к этому сроку выглядит опустошенным с отдельными гомогенизированными сгущениями нуклеопротендов под ядерной мембраной и в центральных областях. Наружная ядерная мембрана оказывается к этому времени почти полностью разрушенной. Можно предположить, что на поздних стадиях к процессам гидролиза и протеолиза присоединяется обезвоживание и высыхание.

Таким образом, нельзя согласиться с мнением ряда авторов, что красной гиперхроматоз, кариолиз и пикноз являются стадиями одного и того же процесса. По-видимому, существуют две основные, не связанные друг с другом морфологические формы посмертных изменений структуры ядра. При одной ядро уменьшается в

объеме и его внутренняя структура уплотняется, при другой объем ядра сохраняется и его нуклеопротенды частично разрушаются, а частично агрегируют в комковатые массы. Возможно, что направление процесса деструкции ядра зависит от степени его отека. Если он начался и развился до значительной степени, то изменения пойдут по второму типу, если он не возник, то развиваются явления пикноза.

Как уже указывалось, процесс набухания цитоплазмы и ее структур начинается уже в первые 4—6 ч. Особенно заметен он в зоне межклеточных границ. С внутренней стороны контактирующих плазмолемм соседних клеток в области эктоплазмы возникают локальные, а затем сливающиеся неширокие зоны, в которых митохондрий, рибосомы, отдельные участки клеточных оболочек и т. д. подвергаются лизису. Процесс быстро прогрессирует и к 12—24 ч эти участки становятся бесструктурными. К 48—72 ч в зоне межклеточных границ шиповидного и базального слоев плазмолеммы на большем протяжении разрушены и сохраняются в области десмосом у зернистых клеток и роговых чешуек. Межклеточные промежутки расширены, свободны и определяются лишь по десмосомам. Особая аутолитическая агрессивность зоны эктоплазмы вблизи цитоплазматической оболочки, возможно, свидетельствует о высоком содержании в этих участках ферментных систем и косвенно подтверждает положение А. Л. Шабадаша (1961) об особой функциональной активности эктоплазмы.

Набухание цитоплазмы характеризуется также рано возникающими и быстро прогрессирующими явлениями вакуолизации. Наиболее часто в начальном периоде вакуоли локализуются вблизи ядра клеток шиповидного слоя, деформируя ядерную мембрану и уплотняя цитоплазматические структуры. Позднее они появляются в других отделах цитоплазмы и в клетках остальных слоев эпидермиса.

Характерно, что при довольно быстро развивающемся набухании канальцев зернистой цитоплазматической сети даже через 3 сут и более окружающая их мембрана сохраняет свою структуру. Это согласуется с наблюдениями многих авторов, которые отмечали аутолитическую стойкость мембран гранулярного ретикулума в отличие от агранулярного (S. Ito, 1962; H. David, 1965).

Таким образом, суммируя данные об изменениях мембранных структур эпидермальных клеток в процессе посмертной деструкции, можно отметить, что одни мембраны сохраняются хорошо, другие быстро подвергаются разрушению. Даже при больших сроках (до недели) плазмолеммы роговых и зернистых клеток, ее участки в зоне десмосом в остальных клетках, внутренняя ядерная и митохондриальная мембраны, а также мембраны зернистой цитоплазматической сети не подвергаются разрушению.

Все остальные мембраны и в первую очередь плазмолеммы клеток шиповидного слоя быстро разрушаются. Многочисленными исследованиями (И. Б. Збарский, 1972, 1973; Ташмухамедов Б. А., 1973; Владимиров Ю. А., Поглазов А. Ф., 1973; Ленинджер А., 1966; и др.) были показаны различия в содержании белков и липидов различных мембран. Плазмолемма клеток и наружный листок ядерной и митохондриальной мембран в отличие от других мембран характеризуются химическим более высоким процентным содержанием липидов по сравнению с белками. Для липидов специфично большое количество холестерина и сфинголипидов, а также преобладание насыщенных и мононасыщенных жирных кислот. Б. А. Ташмухамедовым (1973) было показано, что в обычных физиологических условиях авторегулирование проницаемости мембран осуществляется путем перекисного окисления. Оно регулируется антиоксидантами в виде витамина Е. При чрезмерном накоплении перекисей липидов клеточная оболочка разрушается. Быстрое разрушение мембран с высоким содержанием липидов специфического состава, возможно, связано с ранним и быстро текущим гидролизом липидов, разрушением естественных антиоксидантов и активацией липолитических ферментов.

По-видимому, немалое значение имеет также гликолиз, так как меньшая стойкость к аутолизу наружной ядерной мембраны по сравнению с внутренней может быть связана с тем, что в первой более чем в два раза выше содержание углеводов, чем во второй (И. Б. Збарский, 1972).

Особая стойкость плазмолемм роговых и зернистых клеток к посмертному разрушению связана с их орогованием, что обуславливает значительную их устойчивость к перевариванию трипсином, пепсином, воздей-

ственно различных химически активных веществ, т. е. обеспечивает осуществление поверхностных барьерных функций эпидермиса.

Начиная с 12 ч в цитоплазме прогрессивно уменьшается количество рибосом. Быстрое разрушение цитоплазматической и ядрышковой РНК установлено при аутолизе и в других тканях. При этом отмечается более высокая стойкость ДНК по сравнению с РНК.

Исследуя сохранность и динамику изменений РНК скелетных мышц крыс, С. С. Шишкин с соавт. (1975, 1977) показали, что через 1—2 ч после смерти начинается частичное разрушение метаболически нестабильных иРНК и полисом. Выраженная деструкция свободных монорибосом возникает через 24—48 ч, но часть полисом еще сохраняет свою функциональную активность. Через 3 сут аутолиза содержание 28S РНК уменьшается на 7—8%.

Посмертная деструкция тонофибрилярного аппарата эпидермальных клеток развивается относительно медленно и характеризуется полным разрушением первичных филаментов в базальных клетках и гомогенизацией тонофибрилл, которые сливаются в однородные массы, фрагментируются и укорачиваются. По-видимому, наряду с гидролитическими процессами здесь преобладают явления высыхания с потерей структурной воды. Гидролиз содержащихся в них полисахаридов подтверждается прекращением окрашивания рутением красным. Спустя сутки деструкции подвергаются также гранулы кератогиалина.

Приведенные данные свидетельствуют, что скорость и интенсивность посмертного разрушения структурных компонентов клеток эпидермиса зависит от окружающей температуры. При ее повышении до 20—37°C аутолитические изменения появляются раньше и более выражены, чем при температуре 4°C. Эти различия особенно заметны на ранних стадиях аутолиза, но к 48—72 ч они нивелируются. Характерно и несколько парадоксально, что в базальных клетках по сравнению с другими слоями эпидермиса деструктивные изменения развиваются несколько медленнее. Деструкция базальной мембраны в процессе аутолиза проявляется большей частью в увеличении ее толщины, возможно, за счет разрушения полисахаридного компонента, связывающего формирующие ее филаменты. Последние по

мере увеличения продолжительности посмертного периода обычно лучше выявляются, и создается впечатление, что промежутки между ними возрастают.

Процесс посмертной деструкции эпидермиса человека характеризуется также заметными различиями в отношении времени ее возникновения и степени развития в отдельных слоях эпидермиса, у соседних клеток и в пределах одной и той же клетки. Даже спустя 3 сут внутренняя структура многих эпидермальных клеток изменена незначительно. Лишь в более поздние сроки степень повреждения структурных элементов практически одинакова во всех эпидермальных клетках, за исключением роговых.

По своей морфологической характеристике аутолиз даже в верхних отделах эпидермиса, в частности в зернистом слое, не имеет признаков, которые позволили хотя бы в какой-то степени сравнить его с ороговением.

Таким образом, процесс ороговения следует рассматривать как специфическую дифференцировку эпителиальных клеток, направленную на создание специальной поверхностной оболочки, структура которой наиболее полно соответствует осуществлению эпидермисом одной из основных его функций — созданию непроницаемого барьера на границе с внешней средой.

Результаты исследования динамики посмертных аутолитических изменений гонкой структуры эпидермиса человека и влияния на степень их выраженности температурного фактора представляют определенный практический интерес в связи с широким распространением пересадок кожи и необходимостью ее консервации. Эти данные имеют также важное значение для патологической анатомии, так как указывают на возможность проведения электронно-микроскопического изучения секционного материала с учетом временной характеристики посмертных изменений. По нашим наблюдениям, такие исследования в первые часы после смерти вполне возможны.

Как показывают наши данные (Михайлов И. Н., Хорошков Ю. А., 1970), а также результаты других авторов, применение при электронно-микроскопических исследованиях в качестве фиксатора формальдегида вполне возможно и позволяет изучать ткани, хранящиеся в формалине от нескольких месяцев до года.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Биохимические* изменения в трупной почке в процессе ишемии и консервации. — В кн.: Науч. труды аспирантов и ординаторов I Моск. мед. ин-та. — М., 1967, с. 100—103. Авт.: К. П. Федотова, К. Ю. Асташенкова, М. В. Биленко, Н. Н. Пономарева.
- Виноградова Е. В.* Архитектоника волокнистого каркаса дермы кожи человека. Дис. канд., 1976. — 214 с.
- Виноградова Е. В., Михайлов И. Н.* Структура и функция ядра в процессе ороговения. — Изв. АН СССР, сер. биол., 1974, № 2, с. 211—219.
- Владимиров Ю. А., Поглазов А. Ф.* Структурная организация мембран. — В кн.: Биологические мембраны./Под ред. П. В. Сергеева. — М.: Медицина, 1973, с. 7—47.
- Войткевич А. В.* Меланоциты и гормоналогия пигментных реакций. — Успехи совр. биол., 1966, т. 61, вып. 3, с. 471—490.
- Гренберг Т. Ф.* Эмбриогенез эпидермиса человека. Гистогенез и реактивность тканей. — Тр. Ленинград. сан.-гиг. мед. ин-та, 1958, т. 42, с. 23—26.
- Гуляев В. А.* Электронномикроскопическая характеристика пикнотической дегенерации ядра. — В кн.: Клеточное ядро и его ультраструктура. — М.: Наука, 1970, с. 348—355.
- Дебов С. С., Михайлов И. Н., Виноградова Е. В.* Электронномикроскопическая характеристика динамики распределения тимидина-Н³ и уридина-Н³ в эпидермисе мышей. — Бюлл. exper. биол. и мед., 1974, № 9, с. 111—115.
- Жеребцов Л. Д., Василевский В. К., Бремзен С. А.* Объективные исследования цвета кожного покрова человека. — Вопр. антропол., 1977, вып. 56, с. 146—153.
- Збарский И. Б.* Состав и свойства ядерной оболочки. — В кн.: Материалы междунар. симпоз. Структура и функции клеточного ядра. — М.: Наука, 1972, с. 229—245.
- Збарский И. Б.* Структура и функция оболочек клеточного ядра. — В кн.: Биологические мембраны./Под ред. П. В. Сергеева. — М.: Медицина, 1973, с. 117—123.
- (Ито С.) Ито С.* Изучение цитоплазматических мембран органелл в световом и электронном микроскопе. — В кн.: Ультраструктура и функция клетки. Пер. с англ./Под ред. Г. М. Франка — М.: Мир, 1965, с. 78—83.
- Калантаевская К. А.* Морфология и физиология кожи человека. — Киев: Здоров'я, 1972. — 267 с.
- Касьянов М. И.* Очерки судебно-медицинской гистологии. — М.: Медгиз, 1954. — 209 с.
- Кириакиди Л. М.* Гистохимическая характеристика полисахаридов в коже в различные возрастные периоды и при старении. — В кн.: Материалы 8-й научн. конф. по возрастной морфологии, физиологии, биохимии. — М.: Просвещение, 1967. — с. 121—122.
- Лопухин Ю. М., Коган Э. М., Караганов Я. Л.* Ультраструктурные основы жизнеспособности печени, почек и сердца. — М.: Медицина, 1977. — 255 с.

- Лушников Е. Ф., Шапиро Н. А. Аутолиз. — М.: Медицина, 1974. — 198 с.
- Михайлов И. Н. Процесс кератинизации эпидермиса по данным электронномикроскопического исследования. — Изв. АН СССР, сер. биол. 1968, № 5, с. 721—727.
- Михайлов И. Н. Микро- и ультрамикроскопические изменения эпидермиса человека при аутолизе. — Изв. АН СССР, сер. биол., 1973, № 5, с. 658—663.
- Михайлов И., Виноградова Е. Электронномикроскопическое выявление H^3 -тимидина и H^3 -уридина в нормальной коже мышей. — Резюме на докладите, 5 конфер. анат., гистол., эмбриол. в Българии. — София, 1973, с. 63—64.
- Михайлов И. Н., Виноградова Е. В. Субэпидермальное сплетение аргирофильных волокон кожного покрова человека. — Изв. АН СССР, сер. биол., 1976, № 2, с. 263—270.
- Михайлов И. Н., Михайлова Л. Н. Электронномикроскопическое исследование эпидермиса кожи человека. — Арх. анат., 1966, № 5, с. 73—81.
- Михайлов И. Н., Михайлова Л. Н. Ультраструктура меланоцитов эпидермиса человека. — В кн.: Электронная микроскопия твердых тел и биологических объектов. Тезисы докл. 6-й Всесоюзн. конф. по электронной микроскопии (Новосибирск, 1967). — М.: Наука, 1969, с. 175.
- Михайлов И. Н., Михайлова Л. Н. Ультраструктура базальной мембраны эпидермиса. — Изв. АН СССР, сер. биол., 1968, № 1, с. 129—132.
- Михайлов И. Н., Хорошков Ю. А. Ультраструктурная локализация кислых мукополисахаридов в эпидермисе и поперечнополосатой мышечной ткани человека. — В кн.: Тезисы докл. 7-й Всесоюзной конф. по электронной микроскопии (секц. 4 — биол. и мед.). — М., 1969а, с. 16.
- Михайлов И. Н., Хорошков Ю. А. Динамика изменений ультраструктуры эпидермиса и скелетной мышцы человека в процессе аутолиза. — В кн.: Тезисы докл. 7-й Всесоюзн. конф. по электронной микроскопии (сек. 4 — биол. и мед.). — М., 1969б, с. 30.
- Михайлов И. Н., Хорошков Ю. А. Электронномикроскопическое исследование эпидермиса и скелетной мышцы человека, фиксированных формалином. — Изв. АН СССР, сер. биол., 1970, № 1, с. 111—113.
- Михайлов И. Н., Жеребцов Л. Д., Шibaева С. М. Функциональная морфология эпидермиса по данным гистологического и электронномикроскопического исследования. — В кн.: Тезисы докл. 9-го Междунар. конгресса анатомов. — М.: Медицина, 1970, с. 122.
- Муравьева Г. Н., Фурманчук А. В. Современные данные о происхождении, строении и функции базальных мембран в норме и патологии. — Арх. пат., 1972, № 4, с. 71—77.
- Мучник С. Р. Реактивные процессы в консервированных тканях. — Врач. дело, 1950, № 3, с. 207.
- Низимбетова А. Н. Эмбриогенез кожи человека. Автореф. дис. канд. — Алма-Ата, 1958.
- Придвижкин И. Г., Берлин Л. Б. Об эмбриональном гистогенезе эпидермиса и его дериватов. — Докл. АН СССР, 1964, № 1, с. 199—201.

- Прокопчук А. Я., Ювченко А. И.* Электронномикроскопическое исследование нормальной и патологической кожи человека./Сообщение I. — Эпидермальная клетка, узлы Биццоцери, ядро, оболочка ядра. — Вестн. АН БССР, сер. биол., 1962, № 3, с. 84—92.
- Протеолитическая активность в митохондриях печени крыс.* — Вопр. мед. химии, 1977, т. 23, № 3, с. 338—343 — Авт.: Т. В. Володина, В. Л. Козельцев, Л. Б. Ребров, С. С. Дебов.
- Румянцев А. В.* Микроструктура кожи и методы ее микроскопического исследования. М.: Гизлегпром, 1934. — 291 с.
- Русаков А. В.* К физиологии и патологии некоторых тканей внутренней среды. — М.: Медгиз, 1954. — 131 с.
- Саркисов Д. С., Втюрин Б. В.* Электронная микроскопия деструктивных и регенераторных внутриклеточных процессов. — М.: Медицина, 1967. — с. 49—52.
- Семкин В. И.* Свето- и электронномикроскопическая локализация лизосом и кислой фосфатазы в эпидермисе человека. — В кн.: Материалы 3-й научн. конф. молодых ученых-морфологов Москвы. М., 1976, с. 70—73.
- Семкин В. И., Михайлов И. Н.* К вопросу о специфичности гистохимических реакций на меланин. — Арх. анат., гистол. и эмбриол. 1978, № 3, с. 90—96.
- Ташмухамедов Б. А.* Активный транспорт ионов в плазматических мембранах животных клеток. — В кн.: Биологические мембраны./Под ред. П. В. Сергеева. — М.: Медицина, 1973, с. 67—74.
- Чекулаева Л. И.* Скорость физиологической регенерации различных участков кожного эпителия. — Докл. АН СССР, 1957, № 6, с. 1081—1084.
- Чекулаева Л. И.* Суточный ритм белкового обмена клеток кожного эпителия. — Цитология, 1969, № 5, с. 632—635.
- Чурилов Ю. С.* Некоторые межтканевые параллели в развитии кожи человека. — Тр. Горьк. мед. ин-та, 1977, вып. 73, с. 83—84.
- Шабадаш А. Л.* Цитологические и цитохимические представления о барьерных механизмах в клетках — В кн. Гисто-гематические барьеры. — М.: Изд-во АН СССР, 1961. с. 381.
- Шибеева С. М.* К вопросу о липидах эпидермиса. — Арх. анат., 1970, № 2, с. 71—75.
- Шишкин С. С., Китавцев Б. А., Дебов С. С.* Изучение посмертного распада полисом скелетных мышц крыс. — Биохимия АН СССР, 1975, № 5, с. 1053—1059.
- Шишкин С. С., Никитина З. К.* Изучение посмертного распада РНК скелетных мышц. — Вопр. мед. хим., 1977, № 3, с. 346—351.
- Adachi K., Lewis C., Hershey F. B.* Enzymes of amino acid metabolism in normal human Skin. II. Alanine and aspartate transaminases. — J. Invest. Dermatol., 1967, v. 49, p. 240—245.
- Adachi K., Yamasawa Sh.* Quantitative histochemistry of the primate skin. 7 Pyruvate kinase. — J. Invest. Dermatol., 1966, v. 47, p. 289—292.
- Adenosine Triphosphatase activity in melanocytes and epidermal cells of human skin.* — J. Histochem. and Cytochem., 1963, v. 11, p. 465—473. Aut.: M. Bradshaw, M. Wachstein J. Spence, J. M. Elias.
- Adolph W. E., Baker R. F., Leiby G. M.* Electron Microscope study of Epidermal Fibers. — Science. 1951, v. 113, p. 685—686.

- Allen T. D., Potten C. S.* Desmosomal form, fate, and function in mammalian epidermis. — *J. Ultrastruct. Res.*, 1975, v. 151, p. 94—105.
- Aschheim E.* Experimental approach to the renewal of the skin surface. — *Nature (Engl.)*, 1968, v. 220, p. 1242—1243.
- Ashworth C. T., Stembridge V. A.* Utility of formalin fixed surgical and autopsy specimens for electron microscopy. — *Am. J. Clin. Pathol.*, 1964, v. 42, p. 466—480.
- Auffhammer K. V.* Kritische Bemerkungen zu Schön's Satz: «lo strato corneo trae la sua origine dalle ghiado le sudorifere». *Verhandl. Physic. Med. Ges. Würzburg (N. F.)*, 1869, Bd 1, S 192.
- Bannister L. H., Hamann W. C.* The epidermodermal border in the type I slowly adapting mechanoreceptor in the skin of the rabbit. *J. Physiol. (Gr. Brit.)*, 1977, v. 266, p. 2—3.
- Basement membranes. IV; Epithelial origin and immunologic cross reactions.* — *Amer. J. Pathol.*, 1964, v. 45, p. 929—962. Aut.: G. B. Pierce, T. Beals, J. Sri Ram, A. Midgley.
- Basset F., Nezelof C.* Présence en microscopie électronique de structures filamenteuses originales dans les lésions pulmonaires et ossenses de l'histiocytose. Etat actuel de la question. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. (Paris)*, 1966, v. 117, p. 413—426.
- Beaver D. H., Moses H. A., Jarobe C. E.* Autopsy of human ganglion. *Arch. Pathol.*, 1965, v. 79/6, p. 557—570.
- Beerens E. G. J., Slot J. W., Leun J. C.* Rapid regeneration of the dermal-epidermal junction after partial separation by vacuum: an electron microscopic study. — *J. Invest. Dermatol.*, 1975, v. 65, p. 513—521.
- Bejde W.* Die saure Phosphatase in Haut und Vagina des Menschen und ihre Bedeutung für die Verhornung. — *Z. Zellforsch. mikroskop. Anat.*, 1954, Bd. 40, S. 389—400.
- Bell R. F., Halprin K. M.* An ultrastructural study of glycogen deposition in human epidermis after controlled injury. *Dermatologica*, 1968, v. 136, p. 18—28.
- Bennett H. S.* Morphological aspects of extracellular polysaccharides. — *J. Histochem. Cytochem.*, 1963, v. 11, p. 14—23.
- Bern H. A., Harkness D. R., Blair S. M.* Radioautographic studies of keratin formation. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1955, v. 41, p. 55—60.
- de Bersaques J.* Deoxyribonucleic acid in epidermis. — *J. Invest. Dermatol.*, 1966, v. 46, p. 40—42.
- Billingham R. E., Medawar P. B.* Study of the branched cell of the mammalian epidermis with special reference to the fate of their division products. — *Phil. Trans. Roy. Soc.*, 1953, v. 237, p. 151—171.
- Binazzi M.* Studio histochemico del glicogeno della fosforilasi e della UDPG-glicogeno-transferasi nella epidermide umana prima e dopo irradiazione ultravioletta eritemigene. — *Ann. Ital. Dermat. clin., sperim.*, 1969, v. 23, p. 150—157.
- Bizzozero G.* Sulla strutture degli Epiteli pavimentosi stratificanti. — *Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften*, 1871, Bd 9, S. 482—483.
- Blazsó S.* Unterschied Zwischen der Autolyse der Haut pigmentierter und nicht pigmentierter Tiere. — *Biochem. Zeitschr.*, 1933, Bd 266, S. 266—273.

- Bloch B.* Das Problem der Pigmentbildung in der Haut. — Arch. Dermat. Syphil., 1917, Bd 124, S. 129—208.
- Blomstrand R., Fregert S., Nakayama F.* Phospholipid compositions of human epidermis. — Acta Dermato-Venerol., 1961, v. 41, p. 282—288.
- Bonneville M. A.* The periderm of human fetal skin. — Electron microscopy, 1964, v. B, p. 565—566.
- Bonneville M. A.* Observations on epidermal differentiation in the fetal rat. — Am. J. Anat., 1968, v. 123, p. 147—164.
- Bourlond A.* Cutaneous innervation. — J. Invest. Dermatol., 1976, v. 67, p. 106—109.
- Braun-Falco O.* Histochemische Aminopeptidase-Darstellung in normalen Haut, bei Psoriasis, Dermatitis, Basaliom, spinocellulären Karzinom und Molluscum Sebaceum. — Derm. Wschr., 1956a, Bd 134, S. 1341—1349.
- Braun-Falco O.* Beitrag zum histochemischen Nachweis von Esterasen in normaler und psoriatischer Haut. — Arch. Klin. u. exptl. Dermatol., 1956b, Bd 202, S. 153—162.
- Braun-Falco O.* Über die Fähigkeit der menschlichen Haut zur Polysaccharidsynthese, ein Beitrag zur histochemie der Phosphorylase. — Arch. klin. u. exptl. Dermatol., 1956c, Bd. 202, S. 163—170.
- Braun-Falco O.* Zur Histotopographie der β -Glucuronidase in normaler menschlicher Haut. — Arch. klin. u. exptl. Dermatol., 1956d, Bd 203, S. 61—67.
- Braun-Falco O.* Die Histochemie der Haut. — In: Dermatologie und venerologie. Herausgeb. v. Gottrin, Schönfeld, G. Thieme Verl. Stuttgart, 1961, Bd 1, S. 366—472.
- Braun-Falco O., Rupec M.* Über das Vorkommen von saurer Phosphatase in Keratohyalin-Granula normaler menschlicher Epidermis. Naturwissenschaften, 1965, Bd 5, S. 109.
- Braun-Falco O., Winter W.* Untersuchungen über die Autolyse der Haut. — Arch. Klin. u. exptl. Dermatol., 1964, Bd 220, S. 344—361, 417—442.
- Breathnach A. S.* The cell of Langerhans. — Int. Rev. Cytol. N. Y. — L., 1965, v. 18, p. 1—27.
- Breathnach A. S.* An Atlas of the ultrastructure of human skin. Development, Differentiation and Postnatal Features. London, 1971a.
- Breathnach A. S.* Embryology of human skin. — J. Invest. Dermatol., 1971b, v. 57, p. 133—143.
- Breathnach A. S., Wyllie L. M.* Electron microscopy of melanocytes and Langerhans cells in human fetal epidermis at fourteen weeks. — J. Invest. S Dermatol., 1965, v. 44, p. 51—60.
- Breathnach A., Wyllie L.* Osmium iodide positive granules in spinous and granular layers of guinea pig skin. — J. Invest. Dermatol., 1966, v. 47, p. 58—60.
- Briggman R. A., Wheeler C. E.* Epidermal-dermal interactions in adult human skin: II The nature of the dermal influence. — J. Invest. Dermatol., 1971, v. 56, p. 18—26.
- Brock J.* Biologische Daten für den Kinderarzt. Berlin, Springer, 1954, v. 1a, p. 11.
- Brody I.* An ultrastructural study on the role of the keratohyalin granules in the keratinization process. — J. Ultrastruct. Res., 1959, v. 3, p. 84—104.

- Brody I.* Observations on the fine structure of the horny layer in the normal human epidermis. — *J. Invest. Dermatol.*, 1964, v. 42, p. 27—31.
- Brody I.* Electron microscopy of normal human plantar epidermis. I. Stratum lucidum and corneum. — *Z. Mikr.-anat. Forsch.*, 1972, v. 86, p. 305—331.
- Brody I., Larson K. S.* Morphology of mammalian skin: embryonic development of the epidermal sub-layers. — In: *Biology of the Skin a. Hair Growth*. eds. Robertson A. Sydney, 1965, p. 267—290.
- Brown J., Winkelmann R. K., Wolff K.* Langerhans cells in vitiligo: a quantitative study. — *J. Invest. Dermatol.*, 1967, v. 49, p. 386—390.
- Bullough W. S.* Growth control of mammalian skin. — *Nature*, 1968, v. 193, p. 520—523.
- Burstone M. S.* Histochemical demonstration of cytochrome oxidase with new amine reagents. — *J. Histochem. and Cytochem.*, 1960, v. 7, p. 63—60.
- Butler W. F.* Glycosaminoglycans of epidermis and dermal collagen in dog skin. — *Histochem. J.*, 1974, v. 6, p. 451—461.
- Caesar R.* Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei die Autolyse in vivo. — *Verh. Dtsch. Ges. Path.*, 1961, Bd 45, Tgg, S. 278—284.
- Carruthers C., Quevedo W. C., Woernley D. L.* Influence of hair growth cycle on cytochrome oxidase and DPNH-cytochrome C reductase in mouse epidermis. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1959, v. 101, p. 374—376.
- Cawley E. P., Wood B. T., Weart P. E.* Examination of basement membranes by phase—contrast microscopy. — *Arch. Derm.*, 1968, v. 97, p. 78—79.
- Charles H., Smiddy F. G.* The tonofibrils of the human epidermis. — *J. Invest. Dermatol.*, 1957, v. 39, p. 327—338.
- Chemical composition and terminology of specialized organelles (melanosome and melanin granules) in mammalian melanocytes.* — *Nature*, 1963, v. 197, p. 1082—1084. Aut.: M. Seiji, T. B. Fitzpatrick, R. T. Simpson, M. S. C. Birbeck.
- Chen S. J., Gerson S., Meyer J.* The fusion of merkel cell granules with a synapse-like structure. — *J. Invest. Dermatol.*, 1973, v. 61, p. 290—292.
- Cooper Z. K.* Mitotic rhythm in human epidermis. Introduction and review of literatur e. — *J. nvest. Dermatol.*, 1939, v. 2, p. 289—300.
- Croft C. B., Tarin D.* Ultrastructural studies of wound healing in mouse skin. I. Epithelial behavior. — *J. Anat.*, 1970, v. 106, p. 63—77.
- David H.* Sterben und Tod der Zelle. Monatsber. Dtsch. Akad. Wiss. (Berlin), 1965, Bd 7, S. 452—463.
- David H., David S.* Submikroskopische Strukturveränderungen der Skelettmuskulatur während der postmortalen Autolyse. — *Acta biol. et med. Germanica*, 1965, Bd 3—4, S. 423—435.
- Dawkins M. J. R.* Autolytic changes in fetal liver. — *J. Path. Bact.*, 1959, v. 2/79, p. 289—294.
- Dodson J. W.* On the nature of tissue interactions in embryonic skin. — *Exp. Cell Res.*, 1963, v. 31, p. 233—235.

- Dodson J. W.* The differentiation of epidermis. I. The interrelationship of epidermis and dermis in embryonic chicken skin. — *J. Embryol. exp. Morphol.*, 1967, v. 17, p. 83—105.
- Drochmans P.* Etude an microscopie electronique du mecanisme de la pigmentation melanique. — *Arch. Belg. Derm. Syph.*, 1960, v. 16, p. 155—163.
- Eisen A. L., Arndt K. A., Clark W. H. Jr.* The ultrastructural localization of acid phosphatase in human epidermis. — *J. Invest. Dermatol.*, 1965, v. 46, p. 319—326.
- Elias P. M., Friend D. S.* The permeability barrier in mammalian epidermis. — *J. Cell. iBol.*, 1975, v. 65, p. 180—191.
- Ellis R. A., Montagna W.* Histology and cytochemistry of human skin. XV. Sites of phosphorylase and amylo-1,6-glucosidase activity. — *J. Histochem. and Cytochem.*, 1958, v. 6, p. 201—207.
- Ellis R. A.* Vascular pattern's of the skin. — In: *Advances in Biology of skin*. W. Montagna, Ellis R. A. eds. N. Y., Pergamon Press, 1961, v. 2, p. 20—37.
- English K. B.* Morphogenesis of Haarscheiben in rats. — *J. Invest. Dermatol.*, 1977, v. 69, p. 58—67.
- Epstein W. L., Maibach H. I.* Cell renewal in human epidermis. — *Arch. Derm.*, 1965, v. 92, p. 462—468.
- Farquhar M. G., Palade G.* Cell junctions in amphibian skin. — *J. Cell Biol.*, 1965, v. 26, p. 263—290.
- Farquhar M. G., Palade G.* Adenosine triphosphatase localization in amphibian epidermis. — *J. Cell Biol.*, 1966, v. 30, p. 359—379.
- Fatfeh A.* Histochemical distinction between antemortem and postmortem skin wounds. — *J. Forensic Sci.*, 1966, v. 11, p. 17—27.
- Fawcett D. W.* Intercellular bridges. — *Experimental cell Res.*, suppl., 1961, v. 8, p. 174—187.
- Fell H. B.* The experimental study of keratinization in organ culture. — In: *Montagna W., Lobitz W. C. The epidermis*. New York — London, Acad. Press, 1964, p. 61—82.
- Ferreira-Marques J.* Systema sensitivum intra-epidermicum. Die Langerhansschen Zellen als Rezeptoren des hellen Schmerzes: Dolor-receptores. — *Arch. Derm. Syph. (Wien)*, 1951, Bd 193, S. 191—250.
- Fitzpatrick T. B., Miyamoto M., Ishikawa K.* The evolution of concepts of melanin biology. — *Arch. Derm.*, 1967, v. 96, p. 305—323.
- Flaxman B. A., Maderson P. F. A.* Growth and differentiation of skin. — *J. Invest. Dermatol.*, 1976, v. 67, p. 841.
- Flesch P.* The cementing substance of human horny layers. — *J. Soc. Cosmet. chem.*, 1962, v. 13, p. 113—118.
- Flesch P., Esoda E. C. J.* Isolation of a glycoproteolipid from human horny layers. — *J. Invest. Dermatol.*, 1962, v. 39, p. 409—415.
- Fritsch P. O., Schellander F. G.* Nucleoside triphosphatase in Langerhans cells of autolytic skin. — *Brit. J. Dermatol.*, 1971, v. 84, p. 44—47.
- Fujita H., Asagami Ch.* Electron microscopic study of the early development of human skin. — *Electron. Microsc.*, Tokyo, Maruznen Co., 1966, v. 2, p. 583—584.
- Fukuyama K., Bernstein J. A.* Site of synthesis of ribonucleic acid in mammalian epidermis. — *J. Invest. Dermatol.*, 1963, v. 41, p. 47—52.

- Fukuyama K., Epstein W. L.* Epidermal keratinization: localization of isotopically labeled amino acids. — *J. Invest. Dermatol.*, 1966, v. 47, p. 551—560.
- Fukuyama K., Epstein W. L.* Ultrastructural autoradiographic studies of keratohyalin granule formation. — *J. Invest. Dermatol.*, 1967, v. 49, p. 595—604.
- Fukuyama K., Epstein W. L.* Protein synthesis studied by autoradiography in the epidermis of different species. — *Am. J. Anat.*, 1968, v. 122, p. 269—274.
- Fukuyama K., Epstein W. L.* Heterogeneous ultrastructure of keratohyalin granules: a comparative study of adjacent skin and mucous membrane. — *J. Invest. Dermatol.*, 1973, v. 61, p. 94—104.
- Георгиева Сл., Дурмишев А.* Съвременни охващания за структурата и функцията на Лангеркансовите клетки в кожата на човека. — *Дерматол. и венерол. (НРБ)*, 1975, т. 14, с. 158—165.
- Gerstein W.* The phospholipids of normal and psoriatic skin. — *J. Invest. Dermatol.*, 1963, v. 40, p. 105—109.
- Giroud A., Leblond C. P.* The keratinization of the epidermis and its derivatives especially the hair, as shown by X-ray diffraction and histological studies. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1951, v. 53, p. 613—626.
- Gloor M., Kohler H.* Über den Einfluss der Materialgewinnung auf die Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide. Vergleichende analytische Untersuchungen der Mattgalasmethode mit der Paierabsorptionsmethode. — *J. Soc. Cosmet. chem.*, 1977, v. 28, p. 211—217.
- Goel C., Jurand A.* Electron microscopic observations on the basal lamina of chick limb buds after trypsin and EDTA treatment. — *J. Cell Sci.*, 1968, v. 3, p. 373—380.
- Goffin J.* Post-mortem variations and effect of autolysis on some hydrolytic enzymes of the skin and skin appendages. — *Acta pathol. et microbiol. Scand.*, 1968, v. 73, p. 351—358.
- Gonzales R. J.* Considerations on nucleolar physiology. — In: *Cinematography in cell biology*. (Rose G. G., eds.), N. Y., Acad. Press, 1963, p. 429—432.
- Gray G. M., Jardley H. J.* Different populations of pig epidermal cells: isolation and lipid composition. — *J. Lipid Res.*, 1975, v. 16, p. 441—447.
- Greuer W., Hess E., Rosteck J.* Endogene proteolytische Fermente und ihre Bedeutung. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1956, Bd 6, S. 269—275.
- Grossie V. B., Jr., Black H. S.* The effect of ultraviolet light (UVL) on the lysosomes of hairless mouse epidermis. — *Experientia*, 1977, v. 33, p. 425—426.
- Hale A. R.* Breadth of epidermal ridges in the human fetus and its relation to the growth of the hand and foot. — *Anal. Rec.*, 1949, v. 105, p. 763—776.
- Halprin K. M., Ohkawara A.* Glucose and glycogen metabolism in the human epidermis. — *J. Invest. Dermatol.*, 1966, v. 46, p. 43—50.
- Hama K.* The fine structure of the desmosomes in frog mesothelium. — *J. Biophys. Biochem., Cytol.*, 1960, v. 7, p. 575—578.
- Hanson J.* The histogenesis of the epidermis in the rat and mouse. — *J. Anat.*, 1947, v. 81, p. 174—179.

- Harrison F. W., Skalko R. G., Cowden R. R.* Fluorescent demonstration of basement membranes with hydroxy-naphthoic acid hydrazide. — *Histochemistry*, 1975, v. 43, p. 193—195.
- Hashimoto K.* Langerhan's cell granule. An Endocytotic Organelle. — *Arch. Derm.*, 1971, v. 104, p. 148—160.
- Hashimoto K.* Fine structure of Merkel cells in human oral mucosa. — *J. Invest. Dermatol.*, 1972, v. 58, p. 381—387.
- Hashimoto K., Ogawa K.* Histochemical studies on the skin. I. The activity of phosphatases during the histogenesis of the skin in the rat. — *Am. J. Anat.*, 1963, v. 113, p. 35—50.
- Hashimoto K., Tarnowsky W. M.* Some new aspects of the Langerhans cell. — *Arch. Derm.*, 1968, v. 97, p. 450—464.
- Hashimoto K., Dibella R. J., Shklar G.* Electron microscopic studies of the normal human buccal mucosa. — *J. Invest. Dermatol.*, 1966, v. 47, p. 512—525.
- Hashimoto K., Kumakiri M., Morohashi M.* Intraepidermal nerve endings and melanocyte stimulation in PUVA-treated human skin. — *J. Invest. Dermatol.*, 1977, v. 68, p. 233 (Abstracts).
- Hayward A. F.* Intracellular and surface coat staining in keratinized and non-keratinized oral epithelia using periodic acid. Thiocarbonylhydrazide-silver protein technique (PA-TCH). — *Electr. Microsc. Cytocchem.*, Amsterdam e. a., 1974, p. 275—278.
- Hershey F., Mendle B. I.* Quantitative histochemistry of burnet and normal skin. — In: *Surg. Forum. Proc. 40th Congr. Am. Coll. Surgeons*, v. 5 (Sauders, Phylad., Pennsylv.), 1954, p. 745—749.
- Hibbs R., IBack W.* Electron microscopy of postmortem changes in the rat myocardium. — *Anat. Rec.*, 1963, v. 147, p. 261—273.
- Hibbs R. G., Clark W. D.* Electron microscope studies of the human epidermis. The cell boundaries and topography of the stratum Malpighii. — *J. Biophys., Biochem., Cytol.*, 1959, v. 6, p. 71—76.
- Holbrook K. A., Odland G. F.* Regional differences in the thickness (cell layers) of the human stratum corneum: an ultrastructural analysis. — *J. Invest. Dermatol.*, 1974, v. 62, p. 415—422.
- Holbrook K. A., Odland G. F.* The fine structure of developing human epidermis: light, scanning, and transmission electron microscopy of the periderm. — *J. Invest. Dermatol.*, 1975, v. 65, p. 16—38.
- Hoover J. K., Bernstein I. A.* Protein synthesis related to epidermal differentiation. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1966, v. 56, p. 594—661.
- Horstmann E., Knoop A.* Elektronenmikroskopische Studien an der Epidermis. I. Rattenpfe. — *Z. Zellforsch. Mikr. Anat.*, 1958, Bd 47, S. 348—362.
- Hoyes A. D.* Electron microscopy of the surface layer (periderm) of human foetal skin. — *J. Anat.*, 1968, v. 103, p. 321—336.
- Hu F.* Melanocytes and melanin pigmentation. — *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 1968, v. 19, p. 565—580.
- Hunter J. A. A., McVittie E., Comaish J. S.* Light and electron microscopic studies of physical injury to the skin. I. Suction. — *Brit. J. Derm.*, 1974a, v. 90, p. 481—490.
- Hunter J. A. A., McVittie E., Comaish J. S.* Light and electron microscopic studies of physical injury to the skin II. Friction. — *Brit. J. Derm.*, 1974b, v. 90, p. 491—499.

- Iggo A.* Cutaneous receptors with a high sensitivity to mechanical displacement. — In: Touch, Heat and Pain, a Ciba Foundation Sympos. London, 1966, p. 237.
- Ilo S.* Post-mortem changes of the plasmembrane. — In: 5 Internat. Congr. electr. microscopy. V. 2, Philadelphia, 1962.
- Jarrett A.* Acid nucleases in human skin. — *J. Invest. Dermatol.*, 1967, v. 45, p. 443—448.
- Jarrett A.* Epidermal kinetics. — In: The physiology and pathophysiology of the skin. London — New York, Acad. Press, 1973.
- Johnson D. J., Speakman P. T.* Ultrafine structure of α -keratin. — *Nature*, 1965, v. 205, p. 268.
- Jozsa L., Szederkenyi Gy.* Über Verluste der Gewebsmikropolysaccharide während der Fixierung. — *Acta histochem.*, 1967, Bd 26, S. 255—260.
- Kahn G., Weinstein G. D., Frost Ph.* Kinetics of human epidermal cell proliferation: diurnal variation. — *J. Invest. Dermatol.*, 1968, v. 50, p. 459—462.
- Kallman F., Grobstein C.* Source of collagen at epitheliomesenchymal interfaces during inductive interaction. — *Develop. Biol.*, 1965, v. 11, p. 169—183.
- Kallman F., Wessels N. K.* Periodic repeat units of the epithelial cell tonofilaments. — *J. Cell Biol.*, 1967, v. 32, p. 227—231.
- Kallman F., Evans J., Wessells N. K.* Normal epidermal basal cell behavior in the absence of basement membrane. — *J. Cell Biol.*, 1967, v. 32, p. 231—236.
- Karrer H. E.* Cell interconnections in normal human cervical epithelium. — *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 1960, v. 7, p. 181—183.
- Kasten F. H.* Nuclear size changes during autolysis in normal mouse liver, kidney, and adrenal gland. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1958, v. 98, p. 275—277.
- Kasten F. H.* Feulgen-DNA changes during autolysis of mouse ascites cells. — *Exp. Cell Res.*, 1960, v. 19, p. 93—98.
- Kefalides N. A.* The chemistry and structure of basement membranes. — *Arthritis Rheumant.*, 1969, v. 12, p. 427—443.
- Kefalides N. A.* Basement membranes: structural and biosynthetic considerations. — *J. Invest. Dermatol.*, 1975, v. 65, p. 85—92.
- Kelly D. E.* Fine structure of desmosomes, hemidesmosomes, and an adepidermal globular layer in developing newt epidermis. — *J. Cell Biol.*, 1966, v. 28, p. 51—72.
- Kent S. P.* Effect of post-mortem Autolysis on certain histochemical reactions. — *Arch. Path.*, 1957, v. 64, p. 17—22.
- Kiistala U., Mustakallio K. K.* Electron microscopic evidence of synthetic activity in langerhans cells of human epidermis. — *Z. Zellforsch.*, 1967, v. 78, p. 427—440.
- Klein-Szanto A. J. P.* Stereologic baseline data of normal human epidermis. — *J. Invest. Dermatol.*, 1977, v. 68, p. 73—78.
- (*Klen P.*) *Клен П.* Заготовка и консервирование тканей. — Прага: Изд. мед. лит., 1962, с. 46—54.
- Kligman A. M.* The Biology of the Stratum Corneum. — In: The epidermis. Ed. W. Montagna, W. C. Lobitz. New York — London, Acad. Press, 1964, p. 387—433.
- Kligman A. M.* Comments on the Stratum Corneum. — In: The Biologic Effects of Ultraviolet Radiation. London, Pergamon Press, 1969, p. 165—167.

- Kobayashi T.* Development of fibrillar structures in human foetal skin. An electron microscope study. — *Acta morphol. neerl. Scand.*, 1966, v. 6, p. 257—269.
- Kollman F., Evans J., Wessells N. K.* Normal epidermal basal cell behavior in the absence of basement membrane. — *J. Cell. Biol.*, 1967, v. 32, p. 231—236.
- Kooyman D. J.* Lipids of skin. Some changes in the lipids of the epidermis during the process of keratinization. — *Arch. Dermatol. Syphilol.*, 1932, v. 25, p. 444—450.
- Kreuberg L., Evensen A., Iversen O. H.* Influence of stress on the diurnalrhythm in the mitotic activity in the epidermis of hairless mice. — *Acta pathol. et microbiol. Scand.*, 1965, v. 64, p. 176—184.
- Kunter M.* Das Hautleistensystem des Menschen (Teil I). — *Math- und Naturwis. Unterr.*, 1976, Bd 23, S. 137—148.
- Lagerholm B.* Cellular changes in the psoriatic epidermis. II. The submicroscopic organization in psoriatic lesions of different age. — *Acta dermat.-venerol.*, 1965, p. 99—122.
- Lagerholm B., Frithz A.* Aspects of the Odland bodies in the synthesis of keratohyalin. — *Acta Dermatol. (Stockholm)*, 1974, v. 54, p. 359—364.
- Langerhans* cells in mouse skin experimentally deprived of its neural crest component. — *J. Invest. Dermatol.*, 1968, v. 50, p. 147—160. Aut.: A. S. Breathnach, W. K. Silver, T. Smith, S. Heyner.
- Langerhas P.* Über die Nerven der menschlichen Haut. — *Virchow's Arch.*, 1868, v. 44, p. 326—337.
- Langerhans F.* Ueber Tastkörperchen und rete Malpighii. — *Arch. Mikr. Anat.*, 1873, v. 9, p. 730.
- Lazarus G. S., Hatcher V. B., Levine N.* Lisosomes and the skin. — *J. Invest. Dermatol.*, 1975, v. 65, p. 259—271.
- Letterer H.* Allgemeiner und geweblicher Tod. — In: *Letterer Allg. Path.* Stuttgart, G. Thime, 1959, S. 147—174.
- Lippman M.* A proposed role for mucopolysaccharides in the initiation and control of cell division. — *Trans. N.-Y. Acad. Sci.*, 1965, v. 27, p. 342—360.
- Lobitz W. C., Holyoke J. B.* The histochemical response of the human epidermis to controlled injury; glycogen. — *J. Invest. Dermatol.*, 1954, v. 22, p. 189—198.
- Lorke D.* Die post-mortale Wasserstoffionenkonzentration on der Oberfläche tierischer Organe. — *Dtsch. Z. gericht. Med.*, 1953, Bd 42, S. 167—172.
- Low F. N.* Extracellular connective tissue fibrils in the chick embryo. — *Anat. Rec.*, 1968, v. 160, p. 93—107.
- Lowe N. J.* Epidermal proliferation in essential fatty acid deficient hairless mice. — *J. Invest. Dermatol.*, 1977, v. 68, p. 235 (Abstract).
- Luft J. H.* The fine structure of hyaline cartilage matrix following ruthenium red fixative and staining. — *J. Cell Biol.*, 1965, v. 27, p. 61A (Abstract).
- Mac Callum D. K., Han S. S.* An electron microscopic autoradiographic study of proline incorporation by mouse lingual epithelium. — *Z. Zellforsch. mikr. Anat.*, 1974, Bd 147, S. 479—490.
- Mackenzie J. C.* Ordered structure of the epidermis. — *J. Invest. Dermatol.*, 1975, v. 65, p. 45—52.

- Marks R.* Is there a relationship between clinical morphology and epidermal cell kinetics. — *Proc. roy Soc. Med.*, 1975, v. 68, p. 161—162.
- Margques-Fereira J. P., Leblond C. P.* Mitosis and differentiation in the stratified squamous epithelium of the rat esophagus. — *Am. J. Anat.*, 1965, v. 117, p. 73—89.
- Masson P.* Pigment cells in man. — In: *The Biology of melanomas*. Spec. Publ. Eds: Miner R. W., Gordon M. New York, Acad. Sci., 1948, v. 4, p. 15—51.
- Matoltsy A. G.* Desmosomes, filaments, and keratohyaline granules: their role in the stabilization and keratinization of the epidermis. — *J. Invest. Dermatol.*, 1975, v. 65, p. 127—142.
- Matoltsy A. G.* Keratinization. — *J. Invest. Dermatol.*, 1976, v. 67, p. 20—25.
- Matoltsy A. G., Matoltsy M. N.* The membrane protein of horny cells. — *J. Invest. Dermatol.*, 1966, v. 46, p. 127—129.
- Matoltsy A. G., Matoltsy M. N.* The chemical nature of keratohyalin granules of the epidermis. — *J. Cell Biol.*, 1970, v. 47, p. 593—603.
- Matoltsy A. G., Parakkal P. F.* Membrane-coating granules of Keratinizing the epithelia. — *J. Cell Biol.*, 1965, v. 24, p. 297—307.
- McCullough J. L., Schreiber S. H., Zibon V. A.* Epidermal cell kinetics in the essential fatty acid deficient rat as a potential model for hyperproliferative skin diseases. — *J. Invest. Dermatol.*, 1977, v. 68, p. 235—236.
- Medawar P. B.* The micro-anatomy of the mammalian epidermis. — *J. Microscop. Sci.*, 1953, v. 94, p. 481—506.
- Melcher A. H.* The nature of the «basement membrane» in human gingiva. — *Arch. Oral. Biol.*, 1965, v. 10, p. 785—794.
- Menejee M. G.* Some fine structure changes occurring in the epidermis of embryo mice during differentiation. — *J. Ultrastruct. Res.*, 1957, v. 1, p. 49—61.
- Mercer E. H.* Keratin and keratinization. New York, Pergamon Press, 1961.
- Mercer E. H., Matoltsy A. G.* Keratin. — In: *Advances in Biol. of skin*. t. 9. Oxford, 1967, p. 555—569.
- Mier P. D., Cotton D. W. K.* The molecular biology of skin. — Lond. Melburn, 1976.
- Miller O. L.* Studies on the ultrastructure and metabolism of nucleoli in amphibian oocytes. — *Fifth Internat. Congress for Electron Microscopy* (Broese S. S. Jr.), New York, Acad. Press, 1962, v. 2, p. N—8.
- Mishima J., Pinkus H.* Electron microscopy of keratin layer stripped human epidermis. — *J. Invest. Dermatol.*, 1968, v. 50, p. 89—102.
- Modrzewska K.* Finger print patterns and pigmentation. — *Acta Fac. rerum natur. Univ. comen. Anthropol.*, 1976, v. 23, p. 171—175.
- Monacelli V.* Über die Autolyse der Haut. — *Arch. Derm. Syph. (Berlin)*, 1929, Bd 157, S. 31—44.
- Monacelli V.* Beitrag zum studium der autolytischen Prozesse der Haut. — *Arch. Derm. Syph. (Berlin)*, 1943, Bd 170, S. 285—292.
- Montagna W.* Histology and cytochemistry of human skin. IX. The distribution of non-specific esterases. — *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 1955, v. 1, p. 13—16.

- Montagna W.* Histology and cytochemistry of human skin. XI. The distribution of β -glucuronidase. — *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 1957, v. 3, p. 343—348.
- Montagna W.* The structure and function of skin. New York — London, Acad. Press, 1962.
- Montagna W., Formisano V.* Histology and cytochemistry of human skin. VII. The distribution of succinic dehydrogenase activity. — *Anat. Rec.*, 1955, v. 122, p. 65—78.
- Montagna W., Lobitz W. C.* The epidermis. New York — London, Acad. Press, 1964.
- Montagna W., Parakkal P. F.* The structure and function of skin. N. Y. — L., Acad. Press, 1974.
- Moretti G., Adachi N. K., Ellis R. A.* Regional differences in acid phosphatase and tween esterase activity in the epidermis of the chimpanzee and the macaque. — *J. Histochem. Cytochem.*, 1960, v. 8, p. 237—241.
- Moretti G., Ellis R. A., Mescon H.* Vascular patterns in the skin of the face. — *J. Invest. Dermatol.*, 1959, v. 33, p. 103—112.
- Regional variations of enzymes in human skin* (Цит. по Ellis, 1964).
Aut.: G. Moretti, N. K. Adachi, H. Mescon, P. Pochi.
(*De Robertis, W. W. Nowinski, F. A. Saes*) *Де Робертис Е., Новинский В., Саэс Ф.*: Общая цитология. Пер. с англ. — М.: Изд-во иностр. лит., 1962. — 460 с.
- Moyer F. H.* Genetic variations in the fine structure and ontogeny of mouse melanin granules. — *Amer. Zool.*, 1966, v. 6, p. 43—65.
- Müller E.* Der Zelltod. — In: *Hdb. Allg. Path.* 11/1, Altmann H. W. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer, 1955, S. 613—679.
- Munger B. L.* The intraepidermal innervation of the snout skin of the opossum. — *J. Cell. Biol.*, 1965, v. 26, p. 78—97.
- Mustakallio K. K., Kiistala U.* Electron microscopy of Merkel's «Tastzelle» a potential monamine storing cell of human epidermis. — *Acta dermat.-venerol.*, 1967, v. 47, p. 323—326.
- Nathaniel E. J. H.* Fibrillogenesis by reactive swann cells in regenerating dorsal roots. — 5 Internat. Congr. electron micr. Philad., 1962, v. 2, p. N7.
- Neubauer O.* Abbau von Gewebseiweissen ein schliesslich der Autolyse. — In: *Hdb. norm. u. path. Physiol.* Berlin, Springer, 1928, S. 721.
- van Nimwegen D., Sheldon H.* Early postmortem changes in cerebellar neurons of the rat. — *J. Ultrastruct. Res.*, 1966, v. 14, p. 36—44.
- Odland G. F.* The morphology of the attachment between the dermis and the epidermis. — *Anat. Rec.*, 1950, v. 108, p. 399—407.
- Odland G. T.* The fine structure of the interrelationship of cells in the human epidermis. — *J. Biophys., Biochem., Cytol.*, 1958, v. 4; p. 529—538.
- Odland G., Ross R.* Human wound repair. I. Epidermal regeneration. — *J. Cell Biol.*, 1968, v. 39, p. 135—151.
- Olah I., Röhlich P.* Phospholipidgranula im verhornenden Oesophagus-epithel. — *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, 1966, Bd 73, S. 205—219.
- Oliveira F. M., Debarge A., Muller P. H.* A propos de l'aspect histologique de l'autolyse. — *Ann. med. légale*, 1964, v. 44, p. 403—415.

- Olson R., Nordquist J., Everett M. A. Ultrastructural localization of aryl sulfatase in human epidermis. — *Acta dermat.-venereol.*, 1968, v. 48, p. 556—562.
- Olson R. L., Nordquist R. E., Everett M. A. Mitosis in human epidermis. An ultrastructural study. — *Dermatologica*, 1969, v. 138, p. 268—283.
- Overton J. Selective formation of desmosomes in chick cell reaggregates. *Develop. Biol.*, 1974, v. 39, p. 210—225.
- Parakkaal P. F. Transfer of premelanosomes in to the keratinizing cells of alba hair follicle. — *J. Cell Biol.*, 1967, v. 35, p. 473—477.
- Paschoud J. M., Schmidli B., Keller W. Über proteolytische Fermente der normalen menschlichen Haut. — *Arch. klin. exp. Derm.*, 1955, Bd 201, S. 484—494.
- Patrizi G. Ricompra di desmosomi traccellule amniotiche umane isolate coltivate in vitro. — *Sperimentale*, 1967, v. 117, p. 189—202.
- Pease D. C. Electron microscopy of human skin. — *Amer. J. Anat.*, 1951, v. 89, p. 469—498.
- Pelc S. R. The participation of the cell nucleus and its DNA in the formation of keratin. — *Exp. Cell. Res.*, 1959, Supp. 6, p. 97—104.
- Pietrzykowska A., Konecki J. The nucleic acids contents in human epidermis in relation to age. — *Dermatologica*, 1967, v. 135, p. 472—476.
- Pinkus H. Examination of the epidermis by the strip method. Biometric data on regeneration of the epidermis. — *J. Invest. Dermatol.*, 1952, v. 19, p. 431—440.
- Potten C. S., Allen T. D. The fine structure and cell kinetics of mouse epidermis after wounding. — *J. Cell. Sci.*, 1975, v. 17, p. 413—447.
- Potten C. S., Allen T. D. A model implicating the Langerhans cell in keratinocyte proliferation control. — *Differentiation*, 1976, v. 5, p. 43—47.
- Prunieras M. Interactions between keratinocytes and dendritic cells. — *J. Invest. Dermatol.*, 1969, v. 52, p. 1—17.
- Pullar P., Liadsky Ch. Enzyme histochemistry of developing human skin in tissue culture. — *J. Roy Microscop. Soc.*, 1965, v. 84, p. 317—322.
- Melanocyte populations in UV-irradiated human skin. — *J. Invest. Dermatol.*, 1965, v. 45, p. 295—298. Aut.: W. C. Jr. Quevedo, G. Szabo, J. Virks, S. J. Sinesi.
- Quantitative histochemistry of human skin. — *J. Histochem. Cytochem.*, 1960, v. 8, p. 41—49. — Aut.: F. Hershey, C. Lewis, Y. Murphy, T. Schiff.
- Rackallio J. Enzyme histochemistry of vital and post-mortem skin Wounds. — *J. Forensic. Med.*, 1966, v. 13, p. 86—91.
- Ranvier L. Nouvelles recherches sur le mode d'union des cellules du corps muqueux de Malpighi. — *Comp. rend. Soc. biol.*, 1879, v. 89, p. 667—669.
- Ranvier L. Histologie de la peau. 1. La matiere grasse de la couche cornee de l'epiderme chez l'homme et les Mammiferes. — *Arch. Anat. Microscop.*, 1898, v. 2, p. 510—514.
- Rcin H. Die Elektrophysiologie der Haut. — In: *Jadassohn Handbuch d. Haut u. Geschlechtskr.* Berlin, J. Springer, 1929, v. 1/2, p. 43—91.

- Reinertson R. P., Wheatley V. R.* Studies on the chemical composition of human epidermal lipids. — *J. Invest. Dermatol.*, 1959, v. 32, p. 49—59.
- Rhodin J. A. G., Reith E. J.* Ultrastructure of keratin on oral mucosa, skin, esophagus, claw and hair. — In: *Fundamentals of keratinization* (E. O. Bulcher, R. F. Sognnaes eds.). N 7, Am. Assoc. Advance Sci. Washington D. C., 1962, p. 61—94.
- Riegel P.* Die Frühentwicklung der Ultrastruktur in der Epidermis menschlicher Embryonen. — *Z. Morphol. und Anthropol.*, 1965, Bd 56, S. 195—205.
- Rodesch J., Mandel P.* Etude sur l'acide ribonucleique de la peau du rat blanc. — *Bull. Soc. Franc. Derm. Syph.*, 1957, v. 64, p. 561—569.
- Rothberg S., Ekel T. M.* Mitotic activity in the chick embryo epidermis. — *Nature (Lond.)*, 1967, v. 216, p. 1352.
- Rothman S.* *Physiology and biochemistry of the Skin.* Univ. Chicago Press, 1954.
- Rowell L. B.* Reflex control of the cutaneous vasculature. — *J. Invest. Dermatol.*, 1977, v. 69, p. 154—156.
- Rudall K. M.* The proteins of the mammalian epidermis. — *Adv. Protein Chem.*, 1952m, v. 7, p. 253—259.
- Rupec M., Braun-Falco O.* Septiert ausschende Zwischenzellkontakte in normaler menschlicher Epidermis. — *Experientia*, 1968, Bd 24, S. 1038.
- Sagebiel R. W.* «In vivo» and «in vitro» uptake of ferritin by Langerhans cell of the epidermis. — *J. Invest. Dermatol.*, 1972, v. 58, p. 47—54.
- Santoiani P., Rothman S.* Nucleic acid splitting enzymes in human epidermis and their possible role in keratinization. — *J. Invest. Dermatol.*, 1961, v. 34, p. 489—495.
- Sawyer R. H.* Avian scale development. II A study of cell proliferation. — *J. Exp. Zool.*, 1972, v. 181, p. 385—407.
- Schaffer J.* *Handbuch der mikroskop. Anat. des Menschen.* Ed. W. V. Mollendorff, 1927, Bd 11/1, S. 35.
- Schamberg J. Fr., Brown H.* Effect of various agents, UV light, vaccines, turpentine, neoarsphenamine and autoblood injections on the enzymes of blood and skin. A prelim. report. — *Arch. intern. Med.*, 1925, v. 35, p. 537—545.
- Schmidt O., Lorke D., Forster B.* Studie über post-mortale Abbauvorgänge. — «*Dtsch. Z. gerichtl. Med.*», 1959, Bd 49, S. 206—212.
- Segawa K.* Electron microscopic studies on the human corneal epithelium: dendritic cells. — *Arch. Ophthalmol.*, 1964, v. 72, p. 650—659.
- Seiji M., Iwashita S.* Intracellular localization of tyrosinase and skin site of melanin formation in melanocyte. — «*J. Invest. Dermatol.*», 1965, v. 45, p. 305—314.
- Selby C. C.* An electron microscope study of thin sections of human skin. II. Superficial cell layers of footpad epidermis. — *J. Invest. Dermatol.*, 1957, v. 29, p. 131—149.
- Sengel P.* Recherches experimentales sur la differentiation des germes plumaires et du pigment de la peau de l'embryon de poulet en culture in vitro. — *Ann. Sci. Nat. Zool.*, 1958, v. 20, p. 431—514.
- Sengel P.* *Morphogenesis of skin.* Cambridge Univ. Pr., 1976.

- Sengel P., Rusaouën M.* Modifications, ultrastructurales au cours de l'histogenèse de la peau chez l'embryon de Poulet. — Arch. Anat. microsc. Morphol. exp., 1969, v. 58, p. 77—96.
- Separation of epidermis from dermis with sodium thiocyanate.* — J. Invest. Dermatol., 1967, v. 68, p. 36—38. Aut.: L. A. Diaz, M. R. Heaphy, N. J. Calvanico, T. B. Tomasi, R. E. Jordon.
- Serri F.* Note de enzymologia cutanea. I Stato attuale della nostre conoscenze. — Giorn. ital. dermatol. e sifilol., 1955, v. 3, p. 1—14.
- Shelley W. B., Juhlin L.* Lamgerhans cells form a reticulo-epithelial trap for external contact antigens. — Nature, 1976, v. 261, p. 46—47.
- Shelley W. B., Cohen S. B., Koelle G. B.* Histochemical demonstration of monamine oxidase in human skin. — J. Invest. Dermatol., 1955, v. 24, p. 561—565.
- Sibrack L. A., Gray R. H., Bernstein I. A.* Localization of the histidine—rich protein in keratohyalin: a morphologic and macromolecular marker in epidermal differentiation. — J. Invest. Dermatol., 1974, v. 62, p. 394—405.
- Skerrow D.* The structure of prekeratin. — Biochem. Biophys. Res. Commun, 1974, v. 59, p. 1311—1316.
- Skerrow C. J., Matoltsy A. G.* Chemical characterization of isolated epidermal desmosomes. — J. Cell Biol., 1974, v. 63, p. 524—530.
- Some Aspects of melanin biology: 1950—1975.* — J. Invest. Dermatol., 1976, v. 67, p. 72—89. Aut.: K. Jimbow, W. C. Quedo, T. B. Fitzpatrick, G. Szabo.
- Southwood W. F. W.* The Thickness of the Skin. — Plast. Reconst. Surg., 1955, v. 15, p. 423—429.
- Spiro R. G.* Biochemistry of basement membranes. — In: Biochemistry and molecular biology of the intercellular matrix. London — New York, Acad. Press, 1970, p. 511—534.
- Staricco R. J., Pinkus H.* Quantitative and qualitative data on the pigment cells of adult human epidermis. — J. Invest. Dermatol., 1957, v. 28, p. 33—45.
- Stark D.* Embryologie. Stuttgart, G. Thieme, 1955.
- Steigleder G. K.* Die Histochemie der Epidermis und ihrer Anhangsgebilde. — Arch. klin. u. exptl. Dermatol., 1957, Bd 206, S. 276—317.
- Steigleder G. K., Raab W. P.* Localization of ribonuclease and deoxyribonuclease activities in normal and psoriatic epidermis. — J. Invest. Dermatol., 1962, v. 38, p. 209—214.
- Stein W. D.* Chemical composition of the melanin granule and its relation to the mitochondrion. — Nature, 1955, v. 175, p. 256—257.
- Sternlieb J.* Mitochondrion — desmosome complexes in human hepatocytes. — Z. Zellforsch. mikr. Anat., 1969, Bd 93, S. 249—253.
- Stüttgen G.* Die normale und pathologische Physiologie der Haut. Stuttgart, Gustav Fischer, 1965, 578 s.
- Stüttgen G., Hoffman N., Simmich W.* Die Proteolyse normaler und pathologisch Veränderter Haut durch Endopeptidasen. — Arch. klin. exp. Derm., 1957, Bd 205, S. 381—388.
- Sullivan D. J., Epstein W. L.* Mitotic activity of wounded human epidermis. — J. Invest. Dermatol., 1963, v. 41, p. 39—43
- Swaabek G., Thyresson N.* A study of the state of aggregation of the lipids in normal and psoriatic horny layer. — Acta Derm.-Venerol., 1962, v. 42, p. 445—457.

- Swanbeck G., Thyresson N.* An electron microscopic study of the keratinization process in lichen ruber lesions. — *Acta Derm.-Venereol.*, 1965a, v. 45, p. 19—20.
- Swanbeck G., Thyresson N.* The role of keratohyalin material in the keratinization process and its importance for the barrier function. — *Acta Derm-Venereol.*, 1965, v. 45, p. 21—23.
- Szabo G.* Quantitative histological investigations on the melanocyte system of the human epidermis. — In: *Pigment cell Biology*. New York, Acad. Press, 1959. p. 99—125.
- Szakall A.* Über den Stand der hautphysiologischen Forschung als Beitrag zu einem Zielbewussten Arbeitsschutz. — *Arch. Dermat. Syphil.*, 1952, Bd 194, S. 376—391.
- Szodoray L., Nagy-Vezekeny K.* Histochemical studies of keratohyalin in human epidermis. — *J. Invest. Dermatol.*, 1964, v. 42, p. 157—159.
- Szodoray L., Nagy-Vezekeny K.* Entwicklung und keratinisation der menschlichen Epidermis mit besonderer Berücksichtigung der Barriere. — *Acta morphol. Acad. Sci. hung.*, 1966, Bd 14, S. 79—85.
- Thaete L. G., Grim J. N.* Fine structural effects of L-ascorbic acid on buccal epithelium. — *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1974, v. 27, p. 719—727.
- The site of biosynthesis of mammalian tyrosinase.* — *J. Invest. Dermatol.*, 1961, v. 37, p. 359—368. Aut.: M. Seiji, K. Shimao, M. C. S. Birbeek, T. B. Fitzpatrick.
- The distribution of epidermal phospholipides and their relation to the alkaline phosphatase activity of the granular layer.* — *J. Invest. Dermatol.*, 1965, v. 44, p. 311—319. Aut.: A. Jarrett, R. I. C. Spearman, P. A. Riley, A. K. Cane.
- The ultrastructure of the skin of human embryos. IV. The epidermis.* *J. Invest. Dermatol.*, 1966, v. 47, p. 317—335. Aut.: K. Hashimoto, B. G. Gross, R. J. Dibella, W. F. Lever.
- Торнтъова-Ранделова С.* Дерматоглифигни проучвания при български деца и подрастващи. — *Съврем. медицина*, 1977, т. 28, № 2, с. 20—22.
- Trelstad R. L., Hayashi K., Toole B. B.* Epithelial collagens and glycosaminoglycans in the embryonic cornea. Macromolecular order and morphogenesis in the basement membrane. — *J. Cell Biol.*, 1974, v. 62, p. 815—830.
- Tröger H., Klingmüller G.* Die Melaningranula in Naevuszellnaevus. — *Arch. Klin. exptl. Dermat.*, 1966, Bd. 226, S. 4—51.
- Unna P. G., Colodetz L.* Die Hautfette. — *Biochem. Zeitschr.*, 1909, Bd 20, S. 469—502.
- Verma K. B. L., Varma H. C., Dayal S. S.* A histochemical study of human fetal skin. — *J. Anat.*, 1976, v. 121, p. 185—191.
- Vernier R. L.* Electron microscopic studies of the normal basement membrane. Small blood vessel involvement in diabetes mellitus. — *Amer. inst. of biolog. Sci.* Washington, D. C., 1964.
- Waldeyer W.* Untersuchungen über die Histogenese der Horngebilde, insbesondere Haare und edern. *Beitr. Anat. Embryol. Henl* — Festsagabe, 1882 (Цит. по W. Montagna, 1962).
- Weinstein G. D., van Scott E. J.* Autoradiographic analysis of turnover times of normal and psoriatic epidermis. — *J. Invest. Dermatol.*, 1965, v. 45, p. 257—262.
- Weiss P.* *Cell contact.* — *Internat. Review Cytol.* Ed. Bourne, Danieli, 1958, v. 7, p. 391—422.

- Weiss L. W., Zelickson A. S.* Embryology of the epidermis: ultrastructural in the mouse with mammalian comparisons. — *Acta dermatovenerol.*, 1975, v. 55, p. 321—329.
- Wellings S. R., Siegel B. V.* Electron microscopy of human malignant melanoma. — *J. Natl. Cancer inst.*, 1960, v. 24, p. 361—437.
- Wessells N. K.* An analysis of chick epidermal differentiation in situ and in vitro in chemically defined media. — *Develop. Biol.*, 1961, v. 3, p. 355—389.
- Wessells N. K.* Effects of extra-epithelial factors on the incorporation of thymidine by embryonic epidermis. — *Exp. Cell Res.*, 1963, v. 30, p. 36—55.
- Wessells N. K.* Substrate and nutrient effects upon epidermal basal cell orientation and proliferation. — *Proc. natn. Acad. Sci. U. S.*, 1964, v. 52, p. 252—258.
- Wessells N. K.* Morphology and proliferation during early feather development. — *Develop. Biol.*, 1965, v. 12, p. 131—153.
- Whitton J. T.* New Values for Epidermal Thickness and Their Importance. — *Health. Phys.*, 1973, v. 24, p. 1—8.
- Wilgram G. F., Weinstock A.* Dyskeratosis, acantholysis, and hyperkeratosis with a note on the specific role of desmosomes and keratinosomes in the formation of horny layer. — *Arch. Derm.*, 1966, v. 94, p. 456—481.
- Winkelman R. K.* The Merkel cell system and a comparison between it and the neurosecretory or APUD cell system. — *J. Invest. Dermatol.*, 1977, v. 69, p. 41—46.
- Winkelman R. K., Breathnach A. S.* The Merkel cell. — *J. Invest Dermatol.*, 1973, v. 60, p. 2—15.
- Wislocki G. B., Fawcett D. W., Dampsey E. W.* Staining of stratified squamous epithelium of, mucous membranes and skin of man and monkey by the periodic acid-Schiff method. — *Anat. Rec.*, 1951, v. 110, p. 359—376.
- Wolf J., Hanusová S.* The intercellular substance and supprimary relief of cornified cells in replica images. — *Folia morfol. (Praha)*, 1976, v. 24, p. 340—344.
- Wolff K.* Die Langerhans-Zelle. Ergebnisse neuerer experimenteller Untersuchungen. — *Arch. klin. exper. Dermat.*, 1967, Bd 229, S. 54—101.
- Wolff K., Holubar K.* Odland-Körper (Membrane coating Granules, Keratinosomen) als epidermale Lysosomen. Ein elektronenmikroskopisch-cytochemischer Beitrag zum Verhornungsprozess der Haut. — *Arch. Klin. exper. Dermat.*, 1967, Bd 231, S. 1—19.
- Wolff K., Tappeiner J.* Epidermisstruktur und Verhornung einige elektronenmikroskopische und ultrastrukturell — cytochemische Aspekte. — *Ann. ital. dermat. clin. sperim.*, 1968, Bd 22, S. 221—233.
- Wolff K., Schreiner E.* An electronmicroscopic study on the extraneous coat of the epidermis. — *J. Invest. Dermatol.*, 1968, v. 51, p. 418—430.
- Wrischer M.* Elektronen mikroskopische Untersuchungen der Zellnekrobiose. — *Protoplasma*, 1965, Bd 60, S. 355—400.
- Yun J. S., Montagna W.* The skin of primates. XXV. Melanogenesis in the skin of the bushbabies. — *Amer. J. Phys. Anthropol.*, 1965, v. 23, p. 143—148.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Эмбриология эпидермиса	6
Макро- и микроструктура эпидермиса	25
Изменения микроструктуры эпидермиса человека при рас- тяжении кожи	44
Ультраструктурная организация клеток различных слоев эпи- дермиса	48
Роговые чешуйки	48
Зернистые клетки	51
Шиповидные клетки	60
Базальные клетки	69
Меланоциты	78
Клетки Лангерганса	88
Клетки Меркеля	95
Общая характеристика некоторых оргanelл эпидермальных клеток	99
Тонкофибриллы эпидермальных клеток	101
Взаимосвязь эпидермальных клеток	106
Пограничная зона между эпидермисом и дермой	126
Процесс кератинизации	140
Некоторые данные по гистохимии эпидермиса	174
Углеводы	174
Липиды	174
Микро- и ультраструктурная локализация некоторых фер- ментов в эпидермисе	180
Аутолиз	184
Общая характеристика процесса аутолиза	184
Микро- и ультраструктурные изменения эпидермиса чел- века при аутолизе	189
Список литературы	221

ИБ № 1637

ИГОРЬ НИКОЛАЕВИЧ МИХАЙЛОВ

Структура и функция эпидермиса

Редактор *Л. А. Африканова*
Художественный редактор *Т. М. Смага*
Корректор *М. П. Молокова*
Техн. редактор *В. И. Табенская*
Переплет художника *В. М. Полицкого*

Сдано в набор 25.04.79. Подписано к печати
15.08.79. Т-12364. Формат бумаги 84×108¹/₃₂.
Бум. мелован. Печать высокая. Усл. печ. л. 12,6
Уч.-изд. л. 13,03. Тираж 4400 экз. Заказ № 1570.
Цена 2 р. 20 к.

Ордена Трудового Красного Знамени
Издательство «Медицина»
Москва, Петроверигский пер., 6/8

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома
при Государственном комитете СССР
по делам издательств, полиграфии
и книжной торговли.
Москва, 113105, Нагатинская ул., д. 1.

