

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

**Белозеров С.О., Михаськова Н.С., Новик А.В.,
Рогачев М.В., Кудайбергенова А.Г.**

Нормальная гистология кожи

Учебное пособие

Санкт-Петербург
2025

УДК:616.5:611-018(07)

ББК:55.83я7

Белозеров С.О., Михаськова Н.С., Новик А.В., Рогачев М.В., Кудайбергенова А.Г. Нормальная гистология кожи: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2025. – 80 с.

ISBN 978-5-6051652-0-0

Рецензент: Чирский Вадим Семенович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

В учебном пособии представлена информация о нормальной гистологии кожи, без которой невозможно глубокое понимание клинической дерматологии, дерматопатологии и морфологических основ заболеваний кожи.

Учебное пособие предназначено для врачей-патологоанатомов, врачей-дерматовенерологов, патологов, для научных сотрудников, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации, профессиональная переподготовка).

Утверждено
в качестве учебного пособия
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 9 от 28 октября 2025 г.

ISBN 978-5-6051652-0-0

© Белозеров С.О. Коллектив авторов, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
Глава 1. Основы гистологического метода	7
1.1. Преаналитический этап в гистологии	7
1.2. Окраска гематоксилином и эозином	10
Глава 2. Общая организация кожи	11
2.1. Эпидермис	12
2.1.1. Слои эпидермиса	12
2.1.2. Клеточный состав эпидермиса	16
2.1.3. Эпидермальная дифференцировка (кератинизация)	23
2.1.4. Межклеточные контакты	24
2.2. Дермо-эпидермальное соединение	27
2.3. Дерма: сосочковый и ретикулярный слой	29
2.3.1. Сосочковый слой дермы	29
2.3.2. Сетчатый слой дермы	33
2.3.3. Клеточный состав дермы	34
2.3.4. Кровеносные и лимфатические сосуды кожи	36
2.3.5. Нервы и рецепторы	39
2.4. Подкожная жировая клетчатка	46
Глава 3. Придатки кожи	48
3.1. Пилосебацейный комплекс	48
3.1.1. Строение волосяного фолликула	49
3.1.2. Сальные железы	53
3.1.3. Мышцы, поднимающие волос	55
3.2. Потовые железы	57
3.2.1. Эккринные железы	57
3.2.2. Апокринные железы	59
3.3. Ногтевой аппарат	60
3.3.1. Ногтевая пластина	60
3.3.2. Матрикс ногтя	61
3.3.3. Ногтевое ложе	62
3.3.4. Ногтевые складки	62

3.3.5. Гипонихий	63
3.3.6. Истмус (перешеек)	63
Глава 4. Типы кожи	64
4.1. Акральная кожа	64
4.2. Волосистая кожа	65
4.3. Специальные участки кожи	65
Глава 5. Иммуногистохимия	67
5.1. Панцитокератин	67
5.2. S-100	68
5.3. SOX10	69
5.4. CD31 и CD34	70
5.5. Десмин	72
Контрольные вопросы	74
Тестовые задания	75
Список литературы	79

Список сокращений

ВЧГ	– волосистая часть головы
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИГХ	– иммуногистохимия
ПЖК	– подкожно-жировая клетчатка
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
Н&Е	– Hematoxylin and Eosin (гематоксилин и эозин)

ИГХ-маркёры:

СК7	– Cytokeratin 7 (цитокератин 7)
СК20	– Cytokeratin 20 (цитокератин 20)
ELN	– Elastin / anti-elastin antibody (эластин / антитело к эластину)
FBN1	– Fibrillin-1 (фибриллин-1)
HMB-45	– Human Melanoma Black-45 (антитело к незрелым меланосомам)
MART-1	– Melanoma Antigen Recognized by T-cells 1 (антиген меланомы, распознаваемый Т-клетками 1)
Melan-A	– Melanocyte Antigen A (антиген меланоцитов А)
MITF	– Microphthalmia-associated Transcription Factor (транскрипционный фактор, ассоциированный с микрофтальмией)
NSE	– Neuron-Specific Enolase (нейронспецифическая энлаза)
PRAME	– Preferentially Expressed Antigen in Melanoma (опухольевый антиген, преобладающе экспрессируемый в меланоме)
S100	– S100 protein family (семейство белков S100)
SOX10	– SRY-related HMG-box protein 10 (белок SOX10)

Введение

Гистология кожи представляет собой фундаментальную дисциплину, без которой невозможно глубокое понимание клинической дерматологии, дерматопатологии и морфологических основ заболеваний кожи. Её изучение сопряжено с трудностями, поскольку речь идёт о визуальной науке, где каждая терминологическая единица должна быть соотнесена с конкретным микроскопическим изображением.

Цель данного методического пособия – не ограничиваться теоретическим изложением нормальной микроскопической анатомии кожи, но сделать её максимально приближённой к визуальному восприятию и клиническому мышлению.

В пособие интегрированы QR-коды с ссылками на видеоматериалы (платформа VK-Видео), позволяющие визуализировать описываемые структуры, что имитирует алгоритм восприятия материала, применяемый в повседневной практике патоморфолога.

Структура пособия построена по принципу от общего к частному: от слоёв кожи и их клеточного состава – к специализированным придаткам и рецепторным образованиям. Включён также краткий обзор иммуногистохимических маркёров, используемых для идентификации отдельных клеточных популяций.

Если вы не знаете, как выглядит норма, очень сложно понять, как выглядит патология (Jerad Gardner, *Survival Guide to Dermatopathology*, p. 2) [10].

Глава 1.

Основы гистологического метода

Гистология – это наука, изучающая строение тканей организма на микроскопическом уровне. Ее основой является анализ тонких срезов тканей, окрашенных специальными красителями, позволяющими визуализировать различные клеточные и внеклеточные структуры. Для изучения тканей используется световая микроскопия препаратов, окрашенных в подавляющем большинстве случаев гематоксилином и эозином, при необходимости используют также множество других красителей и иммуногистохимические (ИГХ-) маркёры.

1.1. Преаналитический этап в гистологии

Ткань, полученная в ходе биопсии или хирургической операции, проходит несколько этапов, прежде чем попасть на столик микроскопа:

1. Фиксация – предотвращение аутолиза и гниения ткани. Для этого ткань сразу после получения погружают в 10% нейтральный забуференный формалин.

Расшифровываем:

– нейтральный – значит рН раствора должен быть в пределах 7,0-7,4, иначе фиксация пойдет не по плану и потом при изучении препарата мы будем видеть артефакты фиксации, а при необходимости провести ИГХ можем не получить реальное окрашивание;

– забуференный – значит раствор содержит фосфатный буфер, который держит рН раствора, ибо при хранении формалина образуется муравьиная кислота, которая закисляет раствор.

Формалин создает метиленовые мостики/сшивки между белками. Клетки как бы фиксируются в том виде, в каком были – ферменты прекращают свою активность, распад ткани останавливается.

Подойдут ли другие жидкости для фиксации биопсийной ткани? В рутинных (99%) случаях – нет. Есть исключения в особых случаях, например планируется проведение прямой флуоресценции или ПЦР,

тогда нужны специальные растворы для фиксации, но это уже тонкости.

Чтобы ткань зафиксировалась правильно, нужно соблюсти несколько правил.

1) Соотношение объема фиксируемой ткани к объему формалина должно быть 1:15-1:20.

2) Толщина кусочков должна быть около 3-4 мм, в таком случае ткань нормально пропитывается формалином.

3) Чтобы зафиксироваться, кусочку нужно побыть в формалине от 4-х часов (для маленьких фрагментов) до 48-и часов для больших. В среднем формалин пропитывает 1 мм ткани в час + нужно несколько часов на сшивку белков.

Любой врач, который делает биопсию, должен знать это (чтобы все не испортить). Дальнейшие этапы проводят лаборанты, поэтому более кратко.

2. Проводка и заливка – обезвоживание, обезжиривание и заливка образца в парафин для стабилизации структуры. В итоге этого этапа получают блок парафина с кусочком ткани внутри.

3. Микротомия – нарезка парафиновых блоков на тонкие (обычно 3-5 мкм) срезы в аппарате под названием микротом.

В зависимости от ориентации кусочка ткани в парафиновом блоке при микротомии можно получить срезы, проходящие через разные плоскости, и при этом картина, которую мы увидим в микроскопе, может кардинально отличаться.

В дерматопатологии применяют два базовых типа ориентировки срезов. Вертикальные (перпендикулярно поверхности кожи) дают «стратиграфию» эпидермис-дерма-гиподерма и нужны для диагностики интерфейсных дерматитов, васкулитов и стадирования опухолей (толщина Бреслоу). Горизонтальные (параллельно поверхности кожи) отображают распространение патологического процесса по плоскости и используются для контроля краёв резекции (в т.ч. при Моос-хирургии) и количественных оценок (например, фолликулы при алопециях).

Важно помнить о тангенциальных срезах – сделанных не пер-

пендикулярно интересующей нас плоскости. Они искажают архитектуру кожи и могут ложно завышать Breslow или имитировать педжетоидное распространение (интраэпидермальное распространение опухолевых клеток). Поэтому при тангенциальной ориентации нередко требуется дорезка или переориентация/перезаливка блока для получения корректных срезов.

4. Монтаж – помещение среза на предметное стекло.

5. Окраска – погружение стекол с срезом в красители. С последующим закрытием окрашенного среза покровным стеклом.

Далее следует микроскопия – исследование препарата в проходящем свете при различных увеличениях.

На практике преаналитический этап включает множество нюансов, подробное описание которых выходит за рамки данного пособия.

Как можно понять, подготовка препарата занимает много часов, но иногда нужно посмотреть как можно скорее (например, при хирургии по Моосу, когда пациенту удаляют, допустим, базальноклеточную карциному с минимальным отступом) ложе опухоли. Тогда операционный материал сразу отдают лаборантам, которые замораживают его в специальном криогеле в криотоме (за пару минут) и тут же режут. Так пропускается самый длинный этап – фиксация. Далее идут стандартные, описанные выше этапы. В итоге получается посмотреть препарат буквально через 10-15 минут после его удаления. При операции по Моосу нам нужно убедиться, что в крае препарата нет опухолевых клеток, иначе придется сообщить хирургам, что вместо закрытия раны их ждет еще один этап иссечения (и так, пока край не будет чистым от опухолевых клеток).

Раз можно приготовить препарат за 10 минут, почему бы не делать так всегда, зачем ждать сутки?

Дело в том, что при замораживании, как бы мы ни старались, внутриклеточная вода кристаллизуется и расширяется, механически разрывая ткань. В общем по сравнению с рутинно приготовленным препаратом срочный препарат из криотома выглядит ужасно. Это плата за скорость. К тому же раз не было фиксации, значит в ткани

продолжатся процессы аутолиза, такой препарат не будет храниться долго.

Есть еще один способ быстро получить препарат: с помощью аппарата VivaScope, который представляет из себя конфокальный микроскоп. Ткань не надо фиксировать и резать на микротоме, следует лишь промыть ее спиртом и двумя флюоресцентными красителями. Подготовка занимает несколько минут.

1.2. Окраска гематоксилином и эозином

«H&E is king» [10]. Наиболее широко применяемым методом окрашивания гистологических препаратов является окраска гематоксилином и эозином (Hematoxylin and Eosin, H&E). Этот метод используется более ста лет и до сих пор остаётся золотым стандартом в морфологической диагностике.

Гематоксилин окрашивает ядерный материал в сине-фиолетовый цвет, выявляя ядра клеток и структуру хроматина.

Эозин окрашивает цитоплазму и внеклеточный матрикс в различные оттенки розового.

H&E-окрашивание остаётся основой морфологического анализа тканей под микроскопом. Независимо от развития молекулярных и иммуногистохимических методов, первичное заключение по биопсийным и операционным материалам почти всегда начинается с анализа H&E-препарата.

Важно помнить, что розовые и фиолетовые оттенки тканей на препаратах не отражают их реальную окраску *in vivo*, а являются следствием применения гистохимических методов, необходимых для визуализации микроструктур.

Далее в тексте, для обозначения окраски будут использоваться термины базофильный и эозинофильный:

Фиолетовый = базофильный.

Розовый = эозинофильный.

Глава 2. Общая организация кожи

Кожа – крупнейший орган человеческого тела, составляющий около 15 % общей массы. У взрослого человека она весит более 5 кг и покрывает площадь около 2 м². Кожа состоит из трёх основных слоёв: эпидермиса, дермы и подкожной жировой клетчатки (гиподермы). Каждый из этих слоёв имеет уникальную, сложную структуру и функции, которые варьируют в зависимости от возраста, пола, расы и анатомического расположения.

Функции кожи чрезвычайно разнообразны: она служит механическим барьером против внешних физических, химических и биологических воздействий, выполняет иммунологическую роль, участвует в регуляции температуры тела и водно-электролитного баланса [19]. Кожа также участвует в синтезе метаболитов, таких как витамин D.

Кроме того, это важный орган чувствительности и психоэмоционального благополучия, отражающий не только первичные заболевания самой кожи, но и патологии внутренних органов.

Несмотря на то, что большая часть диагностики заболеваний кожи ведётся невооруженным глазом или с помощью дерматоскопа, к каждому практикующему дерматологу стабильно приходят пациенты, у которых, как говорят, «все красное и чешется». В таких ситуациях часто поставить диагноз глазами не представляется возможным, и необходимо взять биопсию, чтобы взглянуть на патологический процесс изнутри.

Таким образом, патоморфологическое исследование в дерматологии – один из ключевых диагностических методов.

Понимание нормальной гистологии кожи необходимо для диагностики и лечения патологических состояний, потому что, если вы не знаете, как выглядит норма, очень сложно понять, как выглядит патология.

Разберем каждый слой детально.

2.1. Эпидермис

Рассмотрим строение эпидермиса.

2.1.1. Слои эпидермиса

В помощь изучающему данное учебное пособие на рисунках представлены QR-коды со ссылкой на видеоматериал на платформе VK-Видео, позволяющие визуализировать описываемые в тексте структуры кожи.

Эпидермис представляет собой многослойный плоский ороговевающий эпителий, состоящий из нескольких функционально и морфологически различных слоёв (рис. 1).



Рис. 1. Слои эпидермиса

[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=1m9s)].

Слои эпидермиса (снизу вверх): базальный, шиповатый, зернистый, блестящий, роговой.

Базальный слой эпидермиса

Самым глубоким слоем эпидермиса является базальный слой (stratum basale). Он представлен одним рядом стволовых кератиноци-

тов, которые, делаясь, обеспечивают постоянное обновление эпидермиса. Гистологически базальные кератиноциты имеют цилиндрическую или кубическую форму и базофильную цитоплазму. Ядро круглое или овальное, с грубым хроматином и нечетко различимым ядрышком. В цитоплазме базальных кератиноцитов присутствует меланин, расположенный над ядром в виде «зонтика». Базальные кератиноциты соединены друг с другом десмосомами, а с базальной мембраной – полудесмосомами.

При некоторых дерматозах, поражающих базальный слой, развивается вакуолярная дегенерация базальных клеток, которая может прогрессировать до формирования субэпидермальных пузырей, как это наблюдается при реакции «трансплантат против хозяина», красной волчанке и многоформной эритеме.

Кроме кератиноцитов, в базальном слое располагаются также меланоциты и клетки Меркеля.

Соотношение клеток в базальном слое:

- кератиноциты – основная масса клеток;
- меланоциты – примерно 1 на каждые 10 кератиноцитов;
- клетки Меркеля – <1 % клеток; преимущественно в чувствительных зонах (кончики пальцев, губы и др.).

Клетки базального слоя постепенно продвигаются вверх, проходя через последовательно расположенные слои эпидермиса, при этом изменяя свою форму и функции.

Шиповатый слой эпидермиса

Выше располагается шиповатый слой (stratum spinosum), состоящий примерно из 5-10 рядов клеток. Кератиноциты в нем крупнее, чем в базальном слое. Супрабазальные кератиноциты имеют округлую, многоугольную (полигональную) форму, слегка эозинофильную цитоплазму (вследствие повышения содержания белков цитоскелета, в частности, кератинов) и круглое ядро с одним или двумя выраженными ядрышками. Так же, как и в базальных кератиноцитах, в них нередко выявляются включения меланина. Ближе к поверхности клетки становятся больше по размеру, уплощёнными, эозино-

фильными и ориентированными параллельно поверхности.

Шиповатый слой назван так из-за наличия межклеточных контактов – десмосом. В норме между кератиноцитами промежутки отсутствуют, и десмосомы микроскопически не визуализируются. Однако при межклеточном отёке (спонгиозе) жидкость накапливается в межклеточных пространствах, раздвигая кератиноциты. Клетки при этом остаются соединёнными друг с другом только в местах десмосомальных контактов, что придаёт им характерный «шиповатый» вид (рис. 2).



Рис. 2. Десмосомальные контакты при спонгиозе эпидермиса [из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=32m10s)].

Десмосомы соединяют промежуточные филаменты – цитокератины, пронизывающие цитоплазму кератиноцитов и обеспечивающие прочность эпидермиса. Эти филаменты выполняют роль цитоскелета, стабилизируя клетку и позволяя ей выдерживать механическое воздействие, такое как трение и давление.

Зернистый слой эпидермиса

По мере дифференцировки кератиноциты поднимаются выше из шиповатого слоя в (*stratum granulosum*). Данный слой получил своё название благодаря наличию в цитоплазме клеток базофильных гранул кератогиалина (рис. 3).

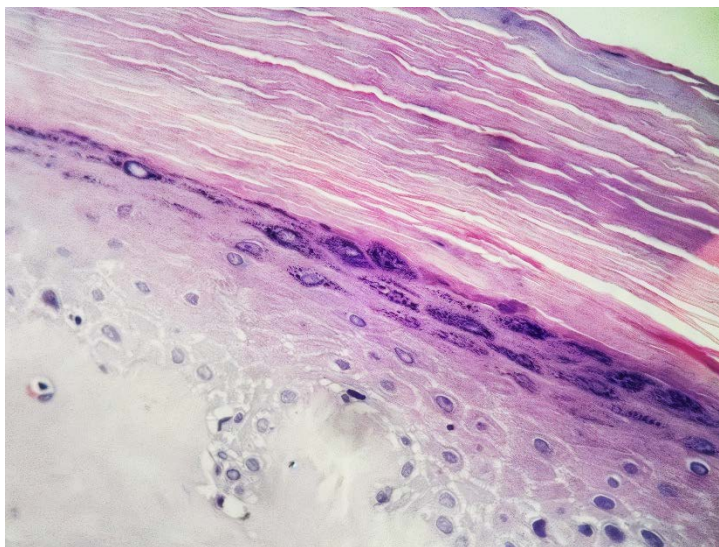


Рис. 3. Зернистый слой эпидермиса [оригинальный рисунок].

Морфологическим критерием для выделения зернистого слоя служит именно их накопление. Кератогиалиновые гранулы содержат белки, участвующие в терминальной дифференцировке кератиноцитов, включая филаггрин, лорикрин, инволюкрин и другие. Эти белки формируют белковый «каркас» клетки, необходимый для образования рогового слоя.

Умение чётко идентифицировать этот слой необходимо для определения глубины инвазии меланомы по Breslow – одного из ключевых параметров стадирования.

Целостность кожного барьера обеспечивается подвижным слоем плотных межклеточных контактов (tight junctions), который в процессе терминальной дифференцировки кератиноцитов смещается с апикальной поверхности клеток зернистого слоя к их основанию. В результате основная плоскость барьера кожи формируется между первой и второй клетками зернистого слоя.

Блестящий слой эпидермиса

Блестящий слой (stratum lucidum) – тонкий, эозинофильно окра-

шенный слой, располагающийся между зернистым и роговым слоями эпидермиса.

Блестящий слой присутствует не во всех участках кожи. Его можно наблюдать только на:

- акральной коже – ладонях и подошвах, где эпидермис наиболее толстый;
- при хроническом механическом воздействии – в участках кожи, подверженных длительному трению или эксфолиациям. Подобное раздражение стимулирует гиперплазию зернистого слоя, в результате чего и формируется блестящий слой. Этот процесс отражает адаптационную реакцию эпидермиса: в условиях хронического повреждения кожа утолщается и, независимо от локализации, приобретает характеристики, сходные с акральной кожей. Это способствует усилению её барьерной и защитной функции.

Роговой слой эпидермиса

Роговой слой (*stratum corneum*) Дальнейшее созревание сопровождается потерей ядер и уплощением кератиноцитов, что приводит к формированию роговых пластинок – корнеоцитов. Наиболее поверхностный слой эпидермиса состоит из корнеоцитов – мёртвых клеток, лишённых ядер и органелл. Корнеоциты регулярно отслаиваются (эксфолируются), особенно при механическом воздействии, таком как трение. Роговой слой выполняет барьерную функцию, защищая организм от внешней среды.

2.1.2. Клеточный состав эпидермиса

Кератиноциты составляют основную массу клеток эпидермиса и проходят последовательную дифференцировку от базального слоя до рогового. Однако в эпидермисе также присутствуют и другие типы клеток, выполняющих специализированные функции:

- Меланоциты – локализуются преимущественно в базальном слое. Обеспечивают синтез меланина и его транспорт в кератиноциты, играют ключевую роль в фотопротекции (защите кожи от ультрафиолетового излучения).

трафиолетового излучения).

- Клетки Лангерганса – антигенпрезентирующие дендритные клетки, принадлежащие к системе мононуклеарных фагоцитов. Расположены преимущественно в шиповатом слое и участвуют в иммунном надзоре, распознавая и представляя антигены Т-лимфоцитам.

- Клетки Меркеля – механорецепторные клетки, располагаются в базальном слое, тесно ассоциированы с афферентными нервными окончаниями и участвуют в восприятии тактильных ощущений.

- Клетки Токера – встречаются в эпидермисе в особых локализациях.

Кератиноциты

Кератиноциты – основной тип клеток эпидермиса, составляющий более 90 % его клеточного состава. Они обеспечивают формирование рогового слоя кожи и выполняют защитную, барьерную и регенераторную функции [8, 22].

Кератиноциты происходят из стволовых клеток базального слоя эпидермиса. В процессе миграции к поверхности кожи они проходят стадии пролиферации, дифференцировки, кератинизации и, в конечном итоге, превращаются в корнеоциты – мёртвые ороговевшие клетки рогового слоя.

На разных этапах кератиноциты выглядят по-разному:

- в базальном слое – имеют кубовидную или цилиндрическую форму и содержат крупное ядро с выраженным ядрышком;

- в шиповатом слое – имеют полигональные очертания, обильную эозинофильную цитоплазму и овальные ядра, часто с заметными ядрышками;

- в зернистом слое – клетки с базофильными кератогиалиновыми гранулами, обычно формируют 1-2 плотно прилегающих слоя. Клетки приобретают форму тетракайдекаэдра (14-гранника);

- в роговом слое – безъядерные, горизонтально вытянутые корнеоциты.

Кератиноциты синтезируют ряд структурных белков, обеспечивающих защитную функцию кожи:

- кератины – промежуточные филаменты цитоскелета, формирующие прочный каркас клетки;
- инволюкрин, лорикрин, филаггрин – белки, участвующие в формировании оболочки корнеоцитов и правильной укладке кератиновых филаментов;
- липиды (церамиды, холестерин, жирные кислоты) – формируют межклеточный «цемент» рогового слоя.

Клиническое значение

Нарушения дифференцировки, пролиферации или барьерной функции кератиноцитов лежат в основе многих дерматозов, включая псориаз, ихтиозы, экземы и рак. Также они являются мишенью при вирусных (папилломавирус), бактериальных и аутоиммунных заболеваниях кожи.

Меланоциты

Меланоциты – это специализированные дендритные клетки, расположенные в базальном слое эпидермиса, между кератиноцитами (рис. 4). Их ключевая функция – синтез меланина, пигмента, определяющего цвет кожи, волос, радужки глаза и участвующего в защите от ультрафиолетового излучения [14].

Меланоциты не имеют десмосомальных контактов с соседними клетками, поэтому во время фиксации ткани они подвержены деформации: их цитоплазма сжимается к ядру, оставляя вокруг клетки периферическое вакуолизированное пространство – артефакт фиксации. Эта особенность помогает морфологически отличать их от кератиноцитов.

У кератиноцитов иногда можно обнаружить «ореол» вокруг ядра, но механизм его образования другой, цитоплазма кератиноцитов зафиксирована десмосомами, тогда как ядро частично смещается или сжимается при фиксации.



Рис. 4. Меланоциты

[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=5m19s)].

Соотношение меланоцитов к базальным клеткам составляет приблизительно от 1:4 в области щёк до 1:10 на конечностях [1].

Интересно, что количество меланоцитов примерно одинаково у всех людей, независимо от цвета кожи. Различия в пигментации объясняются количеством синтезируемого меланина.

При гистологическом исследовании меланоциты выглядят сероватыми или бледными. Это связано с особенностями их функционирования: меланоциты не накапливают меланин в своей цитоплазме, а передают его кератиноцитам.

Меланоциты обладают дендритными отростками, с помощью которых они устанавливают контакт с соседними кератиноцитами. Меланосомы – органеллы, содержащие меланин, транспортируются по дендритам и передаются в кератиноциты. В результате именно кератиноциты, особенно те, что расположены над меланоцитами в базальном и супрабазальном слоях, содержат основную массу меланина и выглядят более пигментированными. Меланин собран «зонтиком» или «шапочкой» над ядром кератиноцита. Такое расположение меланина неслучайно: оно отражает его защитную функцию. Поскольку ультрафиолетовое излучение проникает в кожу с поверхности и, частично проходя через верхние слои эпидермиса, оно способ-

но достигать базального слоя, где расположены митотически активные стволовые клетки и кератиноциты. Для защиты их ядерного материала меланин концентрируется между ядром и направлением излучения, формируя эффективный фотозащитный барьер, снижая риск повреждения ДНК и, соответственно, вероятность мутаций и злокачественной трансформации клеток.

Таким образом, несмотря на то, что меланоциты являются источником меланина, основной пигмент на препаратах обнаруживается не в них, а в кератиноцитах.

Если в дерме под базальной мембраной обнаруживаются тёмные, пигментированные клетки, наполненные меланином, то, скорее всего, это дермальные макрофаги, фагоцитировавшие меланин, вышедший за пределы эпидермиса. Такие клетки называются меланофагами.

В таблице 1 представлены ИГХ-маркёры меланоцитов.

Таблица 1

ИГХ-маркёры меланоцитов [оригинальная таблица]

Маркёр	Характеристика окрашивания	Чувствительность / специфичность
S100	Ядерно-цитоплазматическое	Очень чувствительный, но неспецифичный
SOX10	Ядерное	Высокочувствительный и более специфичный, чем S100
Melan-A / MART-1	Цитоплазматическое	Специфичный для дифференцированных меланоцитов
HMB-45	Цитоплазматическое (гранулярно), окрашивает незрелые меланосомы	Окрашивает активированные / эмбриональные меланоциты, большинство меланом
MITF	Ядерное окрашивание	Высокочувствительный
PRAME	Ядерное окрашивание	Выраженно окрашивает меланому, отсутствует в невусах

Ни один ИГХ-маркёр не обеспечивает одновременно достаточной чувствительности и специфичности для надёжной верификации меланоцитарной природы и злокачественности. Поэтому применяют панели маркёров с обязательной интерпретацией результатов в контексте морфологии и клинико-радиологических данных.

Клетки Лангерганса

Клетки Лангерганса, описанные Паулем Лангергансом в 1868 году, представляют собой подвижные дендритные антигенпрезентирующие клетки, присутствующие во всех многослойных эпителиях, преимущественно в средней и верхней части шиповатого слоя эпидермиса (рис. 5).

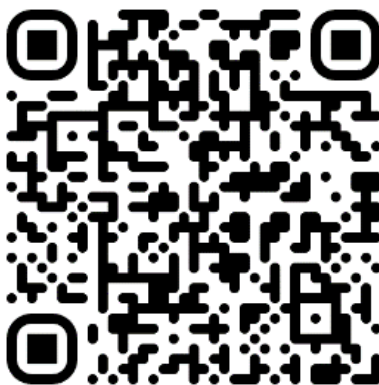


Рис. 5. Клетки Лангерганса

[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=10m9s)].

Морфологически они характеризуются наличием бобовидного ядра и дендритных отростков. При рутинной окраске эти клетки трудно обнаружить (как и у меланоцитов, их дендритные отростки не видны), однако при использовании иммуногистохимического окрашивания (ИГХ), например, с применением маркёров S-100 или CD1a они визуализируются значительно легче.

Основная функция клеток Лангерганса заключается в распозна-

вании и обработке антигенов, проникающих через нарушенный кожный барьер. После захвата и фагоцитоза антигена, клетки Лангерганса мигрируют в дерму, затем в лимфатические сосуды и, в конечном счёте, в регионарные лимфатические узлы. Там они представляют антиген Т-лимфоцитам, инициируя специфический иммунный ответ.

Таким образом, клетки Лангерганса играют ключевую роль в обеспечении первичной иммунной защиты кожи, особенно при попадании патогенов или аллергенов извне.

Эпидермис содержит примерно 2×10^9 клеток Лангерганса [4].

Клетки Меркеля

Клетки Меркеля, впервые описанные Ф.З. Меркелем в 1875 году, это специализированные эпителиальные клетки, локализованные в базальном слое, составляющие около 0,2-0,5 % клеточного состава эпидермиса. Они расположены преимущественно в волосистой коже (наружном корневом влагалище волосяных фолликулов), а также в тактильно чувствительных участках – на ладонях, подошвах, губах, слизистой оболочке анального канала, в области потовых желёз и вкусовых сосочков.

В гладкой коже их плотность достигает ≈ 50 клеток на 1 мм^2 и может увеличиваться в участках, подвергающихся хроническому ультрафиолетовому воздействию. Клетки Меркеля имеют овальную форму и светлую цитоплазму. В рутинных окрасках (H&E) клетки Меркеля не идентифицируются. Для их визуализации применяются иммуногистохимические методы, такие как окраска на цитокератин 20 (CK20), синаптофизин, нейронспецифическая энолаза (NSE). Основная функция клеток Меркеля заключается в восприятии механических раздражений – лёгкого давления.

Клиническое значение

Клетки Меркеля являются клетками происхождения одного из агрессивных злокачественных новообразований кожи – карциномы Меркеля. Эта опухоль характеризуется высокой степенью злокаче-

ственности, склонностью к метастазированию и требует специфической иммуногистохимической диагностики.

Клетки Токера

Клетки Токера впервые описаны в 1970 г. Сирилом Токером. Их можно обнаружить в эпидермисе (базально или супрабазально) у 12 % людей обоих полов в особых локализациях: соске, ареоле, в области лобка, и по молочной линии. Считаются производными протокового эпителия молочной железы (но достоверно неизвестно). Эти клетки крупнее соседних кератиноцитов, многоугольные или овальные, с обильной бледной или прозрачной цитоплазмой и везикулярными ядрами, часто с мелкими, но заметными ядрышками. Они могут располагаться поодиночке, но чаще формируют небольшие скопления, нередко образуя однослойные протокоподобные структуры. Несмотря на то, что клетки Токера можно визуализировать при окраске Н&Е, намного легче их заметить при применении ИГХ-маркёров: СК7 и ЕМА [7].

Клетки Токера имеют важное диагностическое значение, так как неопытный наблюдатель может принять их за клетки Педжета при болезни Педжета. И поэтому важно знать, откуда взят биоптат, ибо, если нам известно, что мы смотрим кожу ареолы и заметим крупные бледные клетки, это не должно вводить нас в заблуждение [15].

2.1.3. Эпидермальная дифференцировка (кератинизация)

В норме полный цикл – от митотического деления в базальном слое эпидермиса до эксфолиации клеток в составе рогового слоя – занимает приблизительно 28 дней. При некоторых патологических состояниях пролиферация кератиноцитов ускоряется. Например, при псориазе весь путь кератиноцита от базального до рогового слоя сокращается до 7 дней, что приводит к недостаточной зрелости клеток, нарушению барьерной функции и характерному шелушению кожи.

2.1.4. Межклеточные контакты

Рассмотрим межклеточные контакты эпидермиса.

Десмосомы

Десмосомы представляют собой основные межклеточные контакты, обеспечивающие прочное сцепление кератиноцитов в многослойном эпителии кожи. Они связывают промежуточные филаменты (в частности, кератины) с клеточной мембраной, формируя прочную механическую сеть, устойчивую к растяжению [16].

На ультраструктурном уровне десмосома состоит из трёх электронно-плотных зон, формирующих симметричные комплексы на поверхности двух соседних клеток, между которыми сохраняется межклеточное пространство ~30 нм. В центре располагается характерная электронно-плотная «срединная линия».

Ключевые белковые компоненты десмосом включают:

- трансмембранные кадгеринины: десмоглеины (Dsg1-4) и десмоколлины (Dsc1-3), которые экспрессируются дифференцированно по слоям эпидермиса (например, Dsg1 и Dsc1 – в поверхностных слоях, Dsg3 и Dsc3 – в базальных кератиноцитах);
- белки семейства армадилло (плакоглобин, плакофилин);
- белки-плакины, связывающие комплекс с кератиновыми филаментами (главным образом десмоплакин).

Нарушение целостности или экспрессии десмосомальных белков приводит к потере межклеточной адгезии (акантолизу), что клинически проявляется пузырьными дерматозами, например пузырчаткой (IgG на десмоглеин-3, иногда на десмоглеин-1) или болезнью Хейли-Хейли (генетическое нарушение сборки десмосом).

Адгезивные контакты (поясок сцепления) или adherens junctions, располагаются вблизи десмосом и формируют связи с актиновым цитоскелетом. Они участвуют в формировании межклеточной адгезии, поддержании формы клеток, барьерной функции, а также в передаче сигналов и пространственной поляризации клеток.

Плотные контакты
(*tight junctions, zonula occludens*)

Плотные контакты – это специализированные межклеточные соединения окклюзивного типа, локализованные в верхних рядах зернистого слоя (*stratum granulosum*), где они формируют клеточный барьер, дополняющий липидный барьер рогового слоя [9].

Они состоят из трансмембранных белков:

- Claudin-1, Claudin-4 – ключевые регуляторы барьерной функции кожи;
- Occludin – стабилизирующий компонент;
- JAM (junctional adhesion molecules).

Эти белки соединены с цитоскелетом через адаптерные белки ZO-1, ZO-2, ZO-3 (*Zonula Occludens proteins*), которые связываются с актиновыми микрофиламентами, обеспечивая структурную прочность *tight junction*-зон.

Claudin-1 – критический белок кожи: у человека мутации данного белка приводят к нейтрально-липидной ихтиозиформной эритродермии / синдрому Наксоса [11].

Функции плотных контактов:

- формирование селективного парацеллюлярного барьера – ограничение потери воды и электролитов;
- совместная работа с липидным матриксом в составе эпидермального барьера;
- участие в сигнальных путях дифференцировки кератиноцитов (через ZO-1-ассоциированные механизмы).

Клиническое значение:

Эпидермису в гистологической диагностике следует уделять внимание, так как множество кожных заболеваний локализуются именно в этом слое: дерматозы, доброкачественные и злокачественные новообразования.

В таблице 2 представлены варианты дерматозов.

Таблица 2

Дерматозы [оригинальная таблица]

Категория	Примеры
Спонгиозитические дерматозы	Экзема, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит
Акантолитические дерматозы	Пузырчатка вегетирующая, листовидная и обыкновенная (акантолиз – внутри эпидермиса)
Паракератотические и ретенционные гиперкератозы	Псориаз, болезнь Девержи
Дискератозы (патологическая кератинизация внутри эпидермиса)	Болезнь Дарье, болезнь Гровера, болезнь Хейли-Хейли
Пузырные дерматозы с внутрикожным уровнем расщепления	Импетиго, пузырчатка

В таблице 3 представлены доброкачественные и злокачественные новообразования эпидермиса.

Таблица 3

Доброкачественные и злокачественные новообразования
[оригинальная таблица]

Категория	Примеры
Эпителиальные опухоли in situ	Болезнь Боуэна (ПКР in situ)/эритроплазия Кейра (ПКР in situ полового члена), болезнь Педжета (эпидермальный компонент)
Доброкачественные пролиферации эпидермиса	Себорейный кератоз, папиллома, акантома, кератоакантома (стартует из эпителия волосяного фолликула или эпидермиса)
Меланоцитарные поражения эпидермиса	Лентиго малигна (меланома in situ), пограничный невус

Глубокое понимание нормального строения эпидермиса критически важно для выявления патологических изменений. Без знания морфологической нормы невозможно корректно интерпретировать патологию.

2.2. Дермо-эпидермальное соединение

Граница между эпидермисом и дермой представляет собой функционально и морфологически значимую структуру, обеспечивающую прочную связь между двумя слоями кожи и участвующую в регуляции обмена веществ, сигналов и клеточной миграции.

Структурные элементы:

1. Полудесмосомы (гемидесмосомы) – специализированные структуры в базальных кератиноцитах, прикрепляющие их к базальной мембране. Они обеспечивают прочное соединение клетки с базальной мембраной, в отличие от десмосом, которые соединяют соседние клетки между собой.

2. Базальная мембрана [20] – специализированный слой внеклеточного матрикса, отделяющий базальные кератиноциты от дермы. Она в свою очередь состоит из следующих слоев:

- Светлая пластинка (*lamina lucida*) – располагается непосредственно под базальными кератиноцитами. Именно к светлой пластинке базальные кератиноциты прикрепляются с помощью полудесмосом, которые обеспечивают механическую связь между цитоскелетом клетки и компонентами базальной мембраны.

- Плотная пластинка (*lamina densa*) – основной структурный компонент базальной мембраны. В неё вплетаются и фиксируются якорные фибриллы, которые проходят от полудесмосом базальных кератиноцитов, пронизывают светлую пластинку и обеспечивают прочное сцепление эпителия с подлежащей соединительной тканью дермы.

- Ретикулярная пластинка (*lamina reticularis*) – связывает базальную мембрану с коллагеновыми волокнами сосочкового слоя дермы

за счёт якорных фибрилл.

При окраске гематоксилином и эозином базальная мембрана, как правило, отчетливо не визуализируется, т. к. многие из ее компонентов представлены гликопротеинами. Для её выявления используют специальные гистохимические методы окрашивания, визуализирующие гликопротеины (PAS-реакция с диастазой или импрегнация серебром).

3. Дермальные сосочки и эпидермальные гребни – вдающиеся вверх участки сосочкового слоя дермы, между которыми эпидермис образует эпидермальные гребни (рис. 6). Такая конфигурация увеличивает площадь контакта, усиливает прочность соединения и улучшает питание эпидермиса.



Рис. 6. Эпидермальные гребни и дермальные сосочки [оригинальный рисунок].

2.3. Дерма: сосочковый и ретикулярный слои

Дерма представляет собой соединительнотканый слой кожи, расположенный под эпидермисом (рис. 7). Она подразделяется на два морфологически и функционально различных отдела:

- сосочковый слой дермы (stratum papillare);
- сетчатый слой дермы (stratum reticulare).



Рис. 7. Сосочковый и ретикулярные слои дермы
[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=11m42s)].

2.3.1. Сосочковый слой дермы

Сосочковый слой расположен непосредственно под эпидермисом. Он представляет собой дермальные сосочки – выступы соединительной ткани, вдающейся между эпидермальными гребнями, которые представляют собой впячивания эпидермиса в дерму.

Каждый дермальный сосочек содержит капиллярную петлю, которая обеспечивает трофику эпидермиса. Поскольку в эпидермисе отсутствуют кровеносные сосуды, его клетки получают кислород и питательные вещества путем диффузии из капилляров сосочкового слоя через базальную мембрану.

Аналогичным образом осуществляется выведение продуктов метаболизма.

Основу внеклеточного матрикса дермы составляют коллагеновые и эластиновые волокна.

Коллагеновые волокна состоят из коллагена. Коллаген – основной структурный белок соединительной ткани, играющий ключевую роль в обеспечении прочности и устойчивости тканей организма. Он входит в состав кожи, сухожилий, связок, хрящей, костей и других опорных структур.

В коже коллаген представлен в виде волокон, окрашивающихся в эозинфильный цвет при стандартной гистологической окраске (H&E).

Сосочковый слой дермы содержит тонкие, изящные коллагеновые волокна, образующие рыхлую сеть. Эти волокна обеспечивают гибкость и эластичность верхней части дермы, а также способствуют прочному соединению с эпидермисом.

Сетчатый слой дермы характеризуется толстыми, плотными пучками коллагена, расположенными преимущественно параллельно поверхности кожи. Эта структура придаёт коже механическую прочность и устойчивость к растяжению.

Таким образом, при микроскопическом исследовании кожи можно отличить слои дермы по толщине и плотности коллагеновых волокон: сосочковый слой – с тонкими волокнами, а сетчатый – с толстыми и интенсивно окрашенными.

Эластиновые волокна обеспечивают прочность, упругость и эластичность дермы.

Эластиновые волокна состоят из двух основных компонентов:

1. Основного аморфного белка, обладающего высокой способностью к обратимой деформации. Он придаёт волокну основную упругость.

2. Фибриллина – гликопротеина, формирующего микрофибриллярную оболочку вокруг эластина и обеспечивающего организацию и прочность волокна.

В дерме различают два типа эластиновых волокон (по аналогии с коллагеновыми):

Сосочковый слой дермы содержит тонкие окситалановые (незрелые) волокна, состоящие преимущественно из микрофибрилл, присутствует также некоторое количество элауниновых волокон (более зрелые). Эти структуры формируют деликатную сеть, обеспечивающую связь между базальной мембраной эпидермиса и глубже лежащими слоями дермы, а также участвуют в поддержании упругости кожи (рис 8).

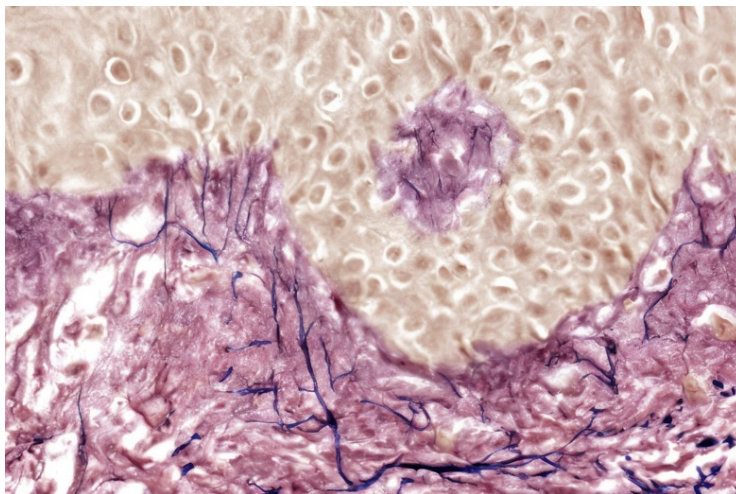


Рис. 8. Эластиновые волокна сосочкового слоя дермы. Окраска по Вейгерт-Ван-Гизону (из: McKee's Pathology of the Skin, 5th Edition, p. 28) [4].

Сетчатый слой дермы содержит более толстые и зрелые эластические волокна – элауниновые и истинные (зрелые) эластиновые (рис. 9). Эти волокна располагаются преимущественно параллельно поверхности кожи, концентрируясь вокруг придатков кожи и сосудистых структур, обеспечивая коже её упругость и способность к обратимой деформации.

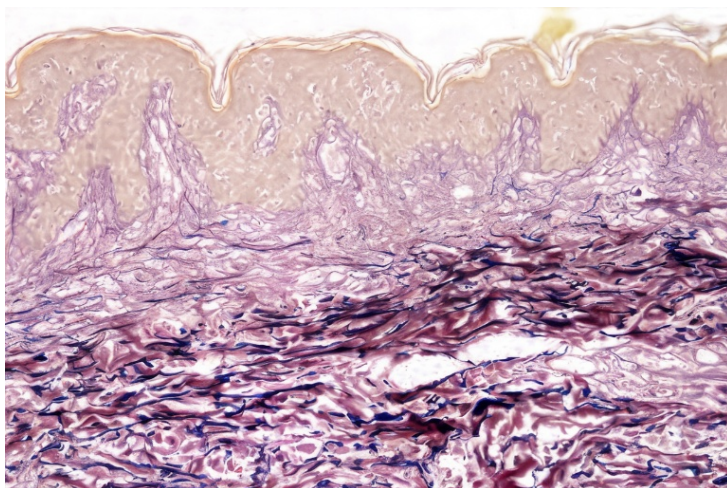


Рис. 9. Эластиновые волокна сетчатого слоя дермы. Окраска по Вейгерт-Ван-Гизону (из: McKee's Pathology of the Skin, 5th Edition, p. 28) [4].

Функциональное значение

Эластиновые волокна обеспечивают коже способность растягиваться и возвращаться в исходное состояние, что имеет важное значение при механической нагрузке, движении и мимике. Нарушения в их структуре или количестве приводят к потере упругости кожи, формированию морщин, а также характерны для ряда наследственных и приобретённых заболеваний (например, синдрома Марфана, псевдоксантомы эластической, анетодермия).

Методы визуализации

В рутинной гистологической практике эластиновые волокна плохо видны при окраске гематоксилином и эозином. Для их визуализации применяются специальные гистохимические методы:

- окраска орсеином,
- окраска по Вейгерту-ван Гизону (резорцин-фуксином),
- иммуногистохимия с антителами к эластину (ELN) или фибриллину FBN1.

Основное вещество

Помимо волокнистых и клеточных компонентов дерма содержит аморфное основное вещество, заполняющее промежутки между волокнами и клетками. Оно главным образом состоит из глюкозаминогликанов, или кислых мукополисахаридов (несульфатированных – преимущественно гиалуроновой кислоты и в меньшей степени сульфатированных – главным образом хондроитинсульфата). Основного вещества немного, на рутинных срезах Н&Е оно выглядит как пустоты между коллагеновыми пучками и легко выявляется специальными окрасками: альциановым синим и толудиновым синим. При патологических состояниях, таких как красная волчанка, кольцевидная гранулёма и дермальный муциноз, избыток основного вещества виден и без специальных красителей в виде тяжёлой голубоватого материала.

Поверхностное сосудистое сплетение

На границе между сосочковым и сетчатым слоями дермы располагается поверхностное сосудистое сплетение. Это разветвлённая сеть кровеносных сосудов, из которой отходят капилляры, проникающие в каждый дермальный сосочек. Благодаря этой системе обеспечивается:

- доставка кислорода и питательных веществ к эпидермису (через диффузию);
- удаление продуктов метаболизма;
- терморегуляция.

Поверхностное сосудистое сплетение служит морфологическим ориентиром, позволяющим отделить сосочковый слой дермы от сетчатого.

2.3.2. Сетчатый слой дермы

Сетчатый (ретикулярный) слой дермы представляет собой более глубокую и плотную часть дермы. Он выполняет функцию опорной структуры, обеспечивая прочность, упругость и устойчивость кожи к механическим воздействиям.

В сетчатом слое дермы находятся основные придатки кожи: волосяные фолликулы, сальные и эккринные потовые железы, а также глубокие отделы апокринных желез. Кроме того, в этом слое залегают крупные сосудисто-нервные пучки, лимфатические сосуды и мышцы, поднимающую волос (*m. arrector pili*).

Под сетчатым слоем дермы располагается подкожная жировая клетчатка (гиподерма), которая служит термоизолирующим и амортизирующим слоем.

2.3.3. Клеточный состав дермы

Основные резидентные клетки дермы:

- фибробласты,
- дермальные дендритные клетки,
- тучные клетки,
- макрофаги.

Фибробласты

Фибробласты – основные клетки дермы, отвечающие за синтез коллагеновых и эластиновых волокон, а также основного аморфного вещества, включающего протеогликаны и гликозаминогликаны. Морфологически представляют собой вытянутые или веретенообразные клетки с овальным, светлым ядром и выраженным ядрышком. В световой микроскопии цитоплазма фибробластов слабо окрашена и может быть трудно различима. В зрелом состоянии часть фибробластов переходит в менее активные фиброциты, поддерживающие структуру межклеточного матрикса [13].

Фибробласты выполняют ряд важнейших биологических функций:

- Синтез компонентов внеклеточного матрикса: коллагена (в первую очередь I и III типов), эластина, фибронектина, протеогликанов и гликозаминогликанов.

- Поддержание структуры дермы и обеспечение её механических свойств.
- Участие в репаративных процессах: пролиферация, миграция в зону повреждения, синтез матрикса и ремоделирование рубцовой ткани.
- Секреция цитокинов и факторов роста (в т.ч. TGF- β , FGF, VEGF), участвующих в регуляции воспаления, ангиогенеза и регенерации.
- В условиях хронического повреждения могут дифференцироваться в миофибробласты, обладающие сократимостью, например, в рубце.

Клиническое значение

Функциональная активность фибробластов имеет важное значение при процессах заживления ран, формировании рубца, а также в патогенезе фиброзов, склеродермии, старения кожи и ряда опухолей мезенхимального происхождения, например, дерматофибромы, фибросаркомы.

Дермальные дендритные клетки

Дермальные дендритные клетки – это собирательное название для 3-х групп иммунофенотипически и функционально гетерогенных клеток дермы с дендритной морфологией. При стандартной окраске гематоксилином и эозином они все выглядят идентично. Дермальные дендритные клетки участвуют в адаптивном иммунитете, выполняя роль антигенпрезентирующих клеток [5].

Тучные клетки

Их распознают по интенсивно окрашенному овальному ядру и зернистой цитоплазме, хорошо видимой при окрасках по Гимзе и толуидиновым синим.

Мастоцитоз характеризуется аномальным ростом и накоплением

тучных клеток в различных органах с гетерологичными проявлениями. Пигментная крапивница – самая частая кожная форма мастоцитоза.

Макрофаги

Макрофаги также присутствуют в нормальной дерме; они становятся заметны, когда в цитоплазме содержатся пигменты или другие фагоцитированные материалы.

2.3.4. Кровеносные и лимфатические сосуды кожи

Кожа получает богатое кровоснабжение от перфорирующих сосудов, идущих из толщи скелетных мышц и подкожной жировой клетчатки. Основной кровоток направлен к наиболее метаболически активным структурам кожи – эпидермису и кожным придаткам (волосяным фолликулам, мышцам, поднимающим волосы, сальным и потовым железам, ногтям).

Хотя в каждом сосочке дермы проходит капилляр, они не входят в эпидермис, он получает питание путём диффузии. Сосуды кожи формируют два сосудистых сплетения, соединённых между собой ветвями: глубокое сосудистое сплетение расположено на границе дермы и подкожной клетчатки, а поверхностное – в поверхностных отделах сетчатой дермы и снабжает сосочковую дерму системой капиллярных петель.

Гистологически поверхностное и глубокое сплетения сходны, различия прежде всего в диаметре сосудов.

Гистологически сосуд представляется белым (пустым) пространством, которое является его просветом. Пустое оно вследствие вымывания эритроцитов в процессе подготовки ткани, однако нередко часть эритроцитов остается и хорошо визуализируется. Просвет сосуда выстлан эндотелиальными клетками.

Вблизи микрососудов (капилляров и посткапиллярных венул) располагаются так называемые «клетки-вуали», окружающие сосуды

и отделяющие их от прилежащей соединительной ткани. Это длинные, тонкие клетки с минимально выраженной цитоплазмой; морфологически они ближе к фибробластам, чем к перицитам. Они не имеют собственной базальной мембраны и располагаются снаружи от сосудистой стенки [3].

Гломусный аппарат

Гломусный аппарат, он же канал Сюкке-Хойера, представляет собой прямой артериовенозный шунт, расположенный в дерме, преимущественно в области ладоней, подошв, пальцев, ногтевых лож, ушных раковин.

Он состоит из извитого артериовенозного шунта, окружённого слоем гломусных клеток – модифицированных гладкомышечных клеток.

Эти клетки регулируют просвет сосуда, а следовательно – и объём шунтируемой крови (рис. 10, 11).

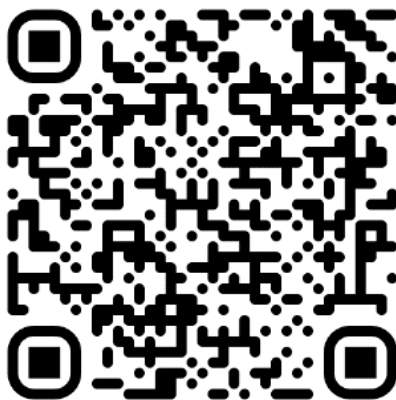


Рис. 10. Канал Сюкке-Хойера

[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=1h5m9s)].



Рис. 11. Канал Сюкке-Хойера

[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=35m44s)].

Гломусный аппарат участвует в терморегуляции, обеспечивая быструю перераспределительную микроциркуляцию, особенно при воздействии холода. Благодаря своей структуре, гломусный аппарат способен быстро сокращаться или расслабляться, изменяя кровотоков в поверхностных капиллярах кожи и тем самым контролируя теплоотдачу.

Лимфатические сосуды

При стандартных гистологических окрасках лимфатические капилляры зачастую трудно дифференцировать от окружающей соединительной ткани вследствие тонкой, часто коллабированной стенки, отсутствия мышечного слоя, перicyтов и невыраженной базальной мембраны.

Клиническое значение

При воспалении/отёке лимфатические капилляры расширяются и могут имитировать кровеносные сосуды – можно спутать с сосудистой мальформацией или лимфангиомой.

Лимфангиэктазия – расширение лимфатических сосудов, часто сопровождается посттравматические/постлучевые состояния кожи.

Опухоли лимфатических сосудов: лимфангиома.

Для их достоверной идентификации необходимо применение ИГХ-маркёров, таких как LYVE-1, Prox-1 или D2-40, позволяющих отличить лимфатический эндотелий от сосудистого.

2.3.5. Нервы и рецепторы

Кожа человека – это также сенсорный орган, а значит она иннервируется афферентными нервными волокнами, большая часть которых сосредоточена в области лица и конечностей, тогда как иннервация кожи спины относительно скудна. Аксоны этих волокон, тела которых расположены в спинномозговых ганглиях, проникают в кожу через подкожную жировую клетчатку, формируя разветвлённую сеть. Основные нервные стволы, входящие в подкожную жировую клетчатку, делятся на мелкие пучки, из которых миелинизированные волокна расходятся в горизонтальной плоскости, формируя сеть, сопровождающую сосуды и достигающую поверхностной дермы (рис. 12, 13).



Рис. 12. Нерв в продольном разрезе

[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=36m47s)].

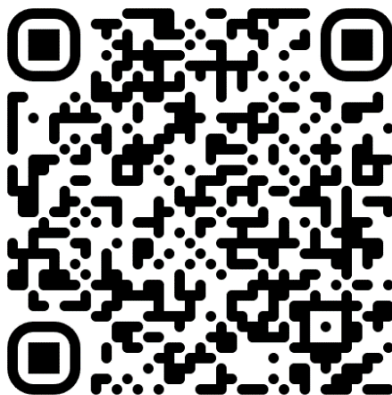


Рис. 13. Крупный нерв в продольном разрезе
[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=51m48s)].

Афферентные рецепторы представлены свободными нервными окончаниями, окончаниями, связанными с волосяными фолликулами, и инкапсулированными (капсулированными) рецепторами.

Инкапсулированные рецепторы включают:

- тельца Мейсснера,
- тельца Пачини,
- тельца Руффини,
- луковицы Краузе.

Тельца Мейсснера

Тельца Мейсснера – это овальные, вытянутые эозинофильные структуры, расположенные прямо под эпидермисом в сосочковом слое дермы. Их легко узнать по характерной «слоистой» (ламеллярной) структуре: внутри находятся веретенообразные шванновские клетки, организованные в виде извилистых параллельных линий, что придаёт тельцу вид, напоминающий розовое пасхальное яйцо (рис. 14).



Рис. 14. Тельце Мейсснера

[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=1h2m29s)].

Эти тельца относятся к категории механорецепторов, а их главная функция – восприятие легких прикосновений и мелкой вибрации. Именно поэтому они локализуются максимально близко к эпидермису, чтобы уловить малейшее механическое воздействие на кожу.

К тельцу Мейсснера подходит чувствительный нерв, передающий сигналы в спинной мозг и далее – в головной мозг. Хотя сам нерв не всегда хорошо визуализируется на срезе, важно помнить, что тельце Мейсснера – это периферический компонент сложного нейро-сенсорного пути.

Тельца Пачини

Тельца Пачини или ламеллярные тельца представляют собой специализированные чувствительные рецепторы глубокой кожи и мягких тканей. Они отвечают за восприятие вибрации и глубокого давления.

Округлые и овальные образования размером около 1 мм, морфологически напоминающие луковицу из-за концентрических слоев (рис. 15, 16).

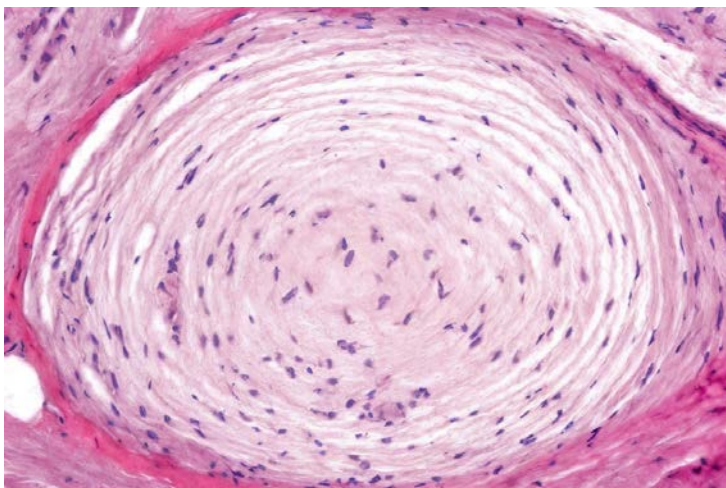


Рис. 15. Тельце Пачини (из: McKee's Pathology of the Skin, 5th Edition, p. 33) [4].



Рис. 16. Тельце Пачини
[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=50m41s)].

Каждый слой представляет собой ламеллу из уплотнённых клеток (модифицированных фибробластов), чередующихся с тонкими слоями коллагена. В центре расположено нервное волокно, входящее

от периферического нерва.

Локализуются в глубоких слоях дермы и подкожной клетчатки, особенно в области ладоней, подошв, пальцев (акральные поверхности). Также встречаются в глубоких мягких тканях, таких как фасции и сухожилия.

Тельца Пачини реагируют на механическое давление и высокочастотную вибрацию. Концентрическая многослойная структура выполняет функцию механического фильтра, позволяющего воспринимать изменения давления и быстро адаптироваться. За счёт ламеллярного строения передают сигнал быстро адаптирующимся рецепторам.

Почему они расположены глубоко?

Потому что тельца Пачини активируются только при значительном механическом воздействии, которое передаётся вглубь ткани. Их строение напоминает губку или амортизатор, сжимающийся под давлением.

При исследовании биоптатов из кожи или мягких тканей их легко узнать по луковичеобразному виду. Часто срезаются неидеально по центру, что приводит к овальной или асимметричной форме, но концентрические слои всегда хорошо видны. Как правило, расположены рядом с нервами, что подчёркивает их сенсорную функцию.

Тельца Руффини

Тельца Руффини представляют собой инкапсулированные механорецепторы, располагающиеся в глубокой части дермы и вблизи границы с гиподермой. Их главная функция – восприятие постоянного давления и растяжения кожи. Они относятся к медленно адаптирующимся рецепторам и реагируют преимущественно на механическое растяжение, что делает их особенно важными в кинестетическом восприятии (например, при хватании объектов).

Структурно тельце Руффини состоит из овальной капсулы, сформированной из соединительной ткани, внутри которой находятся коллагеновые волокна, идущие от окружающего дермального

матрикса. К этим волокнам прикрепляются безмиелиновые терминали одного миелинизированного афферентного волокна, которое теряет миелиновую оболочку по мере вхождения в капсулу. Внутри рецептора окончания нервных волокон образуют разветвления, находящиеся в тесной ассоциации с коллагеновыми фибриллами. Напряжение или растяжение кожи передается на коллагеновые волокна, что приводит к деформации связанных нервных окончаний и инициации афферентного импульса.

Луковицы Краузе

Луковицы Краузе – это небольшие инкапсулированные чувствительные окончания, преимущественно располагающиеся в поверхностной дерме и слизистых оболочках, включая конъюнктиву, слизистую оболочку полости рта, а также в области половых органов.

Функционально они классифицируются как быстро адаптирующиеся механорецепторы, однако их точная физиологическая роль до конца не изучена. Считается, что они участвуют в восприятии легкого прикосновения или изменений температуры, в частности холода, хотя достоверных данных о температурной чувствительности немного.

Морфологически луковицы Краузе представляют собой овальные или сферические структуры, окружённые капсулой из соединительной ткани. Внутри капсулы находятся терминали одного или нескольких чувствительных нервных волокон, формирующих клубок разветвлений. В отличие от телец Пачини или Мейснера, внутренняя структура Краузовских колбочек менее организована и не имеет выраженных ламеллярных слоёв.

Свободные нервные окончания

Свободные нервные окончания представляют собой терминальные участки афферентных нейронов, лишённые специализированных капсул или соединительнотканых оболочек. Они являются наиболее

распространёнными сенсорными структурами кожи и выполняют роль универсальных рецепторов, реагируя на механические, термические и болевые раздражения.

Локализация

Свободные нервные окончания широко распределены в коже:

- проникают в эпидермис, достигая уровня шиповатого слоя (интраэпидермальные окончания);
- встречаются в сосочковом слое дермы;
- особенно многочисленны в участках с высокой чувствительностью – губы, пальцы, лицевая область, слизистые оболочки.

Гистологически представляют собой тонкие немиелинизированные ветвящиеся волокна, окружённые отростками глиальных (шванновских) клеток. В обычных гистологических срезах (H&E) практически не визуализируются и требуют применения специальных ИГХ-методов, например, PGP9.5, S100.

В эпидермисе окончания располагаются между кератиноцитами, иногда контактируют с клетками Лангерганса и Меркеля.

Свободные нервные окончания обеспечивают:

- восприятие боли (ноцицепция),
- восприятие температурной чувствительности,
- восприятие грубых тактильных раздражений (давление, зуд),
- участие в нейровоспалении через высвобождение нейропептидов (например, субстанции P).

Клиническое значение

Изменения плотности и распределения свободных нервных окончаний могут наблюдаться при:

- периферической нейропатии (в том числе диабетической),
- зудящих дерматозах (например, атопическом дерматите),
- синдроме «жжения кожи»,
- болезнях с нарушением болевой чувствительности.

Количественная оценка свободных нервных окончаний в коже (при помощи биопсии и иммуногистохимии) используется в диагно-

стике маловолоконной нейропатии.

2.4. Подкожная жировая клетчатка

В теле человека 80 % жировой ткани расположено подкожно, остальная – висцеральная.

Подкожная жировая клетчатка или гиподерма представляет собой самый глубокий слой кожного покрова, расположенный под дермой. Жировая ткань организована в виде дольчатой структуры: адипоциты сгруппированы в дольки, окружённые соединительнотканными перегородками (трабекулами или септами), содержащими кровеносные сосуды, лимфатические капилляры и нервные окончания. Эти перегородки соединяют гиподерму с нижележащими фасциями и мышцами.

Соответственно, воспалительные процессы в подкожной клетчатке делят на септальный панникулит (например, узловатая эритема) и лобулярный панникулит (например, панникулит, ассоциированный с панкреатитом).

Подкожная жировая клетчатка выполняет ряд функций:

- трофическая – обеспечивает энергетический резерв в виде триглицеридов;
- термоизолирующая – препятствует потере тепла;
- амортизирующая – смягчает механические воздействия на глубжележащие структуры (кости, мышцы, сосуды);
- гормональная – участвует в обмене лептина, эстрогенов, кортизола и др. [12];
- метаболическая – регулирует липидный и углеводный обмен, участвует в иммунных и воспалительных реакциях [21].

В подкожной клетчатке могут встречаться многочисленные тучные клетки.

Адипоциты

Адипоциты – специализированные клетки, накапливающие ли-

пиды, составляют основную массу подкожной жировой клетчатки. Этот слой кожи выполняет функцию энергетического депо, термоизоляции и механической защиты.

Морфология адипоцитов

Адипоциты – крупные (с диаметром до 100 мкм) округлые клетки. Цитоплазма смещена к периферии и практически не видна, так как основное пространство занимает одна крупная липидная вакуоль.

На гистологических срезах (при стандартной обработке) липиды растворяются, и клетки приобретают вид пустых «ячеек».

Ядро базофильное, располагается на периферии клетки, т. к. было сдавлено крупной липидной вакуолью. В зависимости от плоскости среза ядро может отсутствовать или выглядеть как овальное, дисковидное или веретенообразное.

При удачном поперечном разрезе можно наблюдать внутриядерное включение – так называемое «ядерное озеро» (небольшая липидная капля в ядре), являющееся нормальным, но редко заметным компонентом (рис. 17).

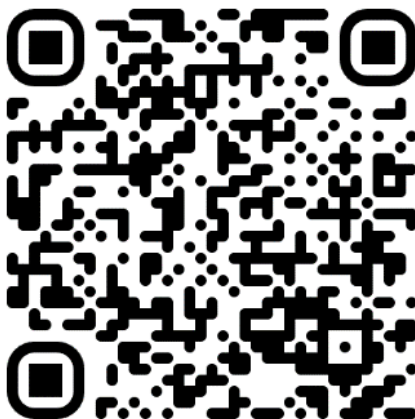


Рис. 17. Адипоциты

[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=37m56s)].

Глава 3. Придатки кожи

Выше уже упоминалось, что в дерме располагаются придатки кожи: волосы, мышцы поднимающие волосы, сальные железы, потовые железы.

3.1. Пилосебацейный комплекс

Пилосебацейный комплекс – сложный структурно-функциональный комплекс, образованный волосяным фолликулом, сальной железой и мышцей, поднимающей волос.

Существует два типа волос: терминальные и пушковые (веллус). В таблице 4 представлена характеристика терминальных и пушковых волос.

Таблица 4

Характеристика терминальных и пушковых волос
[оригинальная таблица]

Признак	Терминальные волосы	Пушковые волосы (веллус)
Диаметр волоса	> 0,06 мм (толстые)	<0,03 мм (тонкие)
Медулла (мозговое вещество)	Обычно присутствует	Отсутствует
Пигментация	Выраженная (содержат меланин)	Слабая или отсутствует
Длина фолликула	Глубокое расположение (в дерме/гиподерме)	Поверхностное расположение (в верхней дерме)
Сальные железы	Крупные и хорошо развиты	Мелкие или слабо выражены
Жизненный цикл	Длинный (анаген до нескольких лет)	Короткий (анаген – недели)

3.1.1. Строение волосяного фолликула

Волосяной фолликул – это эпителиальное углубление в коже, из которого развивается и растёт волос. Это сложная структура, простирающаяся от поверхности кожи до глубоких слоёв дермы, а иногда и гиподермы (рис. 18).



Рис. 18. Строение волосяного фолликула
[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=39m38s)].

На гистологических срезах волосяной фолликул состоит из следующих компонентов:

1. Волосяная луковица и герминативный эпителий.

Наиболее глубокая часть фолликула – волосяная луковица, содержащая герминативные клетки с выраженной митотической активностью. Именно из этих клеток формируются структуры волоса.

2. Волосяной сосочек.

Инвагинирует в волосяную луковицу и состоит из мезенхимальных веретенообразных клеток, идентичных фибробластам. Через него проходят капилляры, питающие клетки матрикса.

3. Внутреннее корневое влагалище.

Окружает развивающийся стержень волоса. Включает слои Ген-

ле, Гексли и кутикулу. Ярко эозинофильное, так как содержит трихогиалиновые гранулы – маркёры трихогиалин-опосредованного ороговения (в отличие от эпидермиса, где ороговение кератогиалин-опосредованное. Вспоминаем про базофильные кератогиалиновые гранулы в зернистом слое эпидермиса – в волосе их не будет. Если кератогиалиновые гранулы содержат префилаггрин, который, трансформируясь в филаггрин, участвует в сближении и укладке филаментов (отсюда и его название ФилАггрин – filament aggregation), то трихогиалин именно сшивает кератиновые филаменты, формируя плотную «армирующую» матрицу волоса).

4. Наружное корневое влагалище.

Состоит из высоких гликогенизированных клеток с прозрачной цитоплазмой. Имеет характерную «плитчатую» структуру, напоминающую клавиши пианино. Выше по фолликулу начинает напоминать обычный эпидермис.

5. Стержень волоса.

Формируется из отмирающих, кератинизирующихся клеток матрикса.

Включает:

- кортекс – плотный наружный кератинизированный слой;
- медуллу – внутреннее мозговое вещество.

Волос и фолликул являются трёхмерными структурами, а микроскопическое исследование осуществляется по двумерным срезам. Поэтому на одном срезе обычно видна только часть фолликула, например, его основание или средняя часть, без очевидной связи с поверхностью эпидермиса.

Отсутствие видимого устья фолликула не означает его отсутствия в целом: часто оно просто выходит за пределы текущей плоскости среза.

Понимание трёхмерной анатомии важно для правильной интерпретации препарата. Это справедливо для всей патоморфологии (рис. 19).

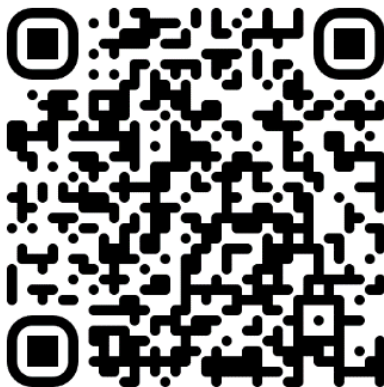


Рис. 19. Трехмерность волосяного фолликула
[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=23m15s)].

Функциональное значение

Фолликул – ключевой компонент пилосебацейного комплекса, включающего:

- волосяной фолликул;
- сальную железу;
- мышцу, поднимающую волос.

Этот комплекс играет важную роль в терморегуляции, секреции кожного сала и барьерной защите кожи. Нарушения в его функционировании лежат в основе многих дерматологических заболеваний, включая акне, фолликулиты, гипертрихозы и др.

Сальные железы, как правило, располагаются по сторонам от фолликула и впадают в его просвет через сальный проток. В месте впадения формируется перешеек, переходящий в воронку фолликула, выстланную эпителием, идентичным эпидермису.

Меланин, придающий волосам цвет, синтезируется меланоцитами в луковице и переносится в клетки матрикса. По мере кератинизации он сохраняется в структуре стержня волоса.

Различные срезы фолликула могут выглядеть по-разному в зависимости от угла сечения.

При обработке ткани возможно выпадение стержня волоса, поэтому они часто отсутствуют в препарате.

Фазы роста волос

Цикл роста волоса включает три основные фазы: анаген, катаген и телоген. Каждая из них имеет характерные гистологические признаки, отражающие степень активности пролиферации, дифференцировки и регрессии клеток волосяного фолликула. В цикл вовлечён только нижний сегмент фолликула, он и будет изменяться, а верхний – постоянный и внешне практически не меняется [17].

Анаген (фаза роста)

Это наиболее длительная и активная фаза.

Гистологически определяется:

- крупной, глубоко расположенной луковицей, часто достигающей подкожной клетчатки;
- выраженной митотической активностью клеток матрикса;
- наличием зрелого дермального сосочка, тесно прилегающего к матриксу;
- активными меланоцитами, передающими пигмент в формирующийся стержень;
- хорошо оформленным влагалищем волоса (внутренним и наружным).

В гистологических срезах луковица анагенного волоса имеет овальную форму, обильную васкуляризацию и упорядоченную структуру клеток матрикса.

Катаген (фаза регрессии)

Переходная и кратковременная стадия.

Характеризуется:

- резким уменьшением размеров луковицы;
- апоптозом клеток матрикса;
- миграцией дермального сосочка вверх, с утратой тесного

контакта с матриксом;

- утратой активности меланоцитов;
- фрагментацией внутреннего корневого влагалища, волос становится окружён только наружным корневым влагалищем.

Луковица приобретает сжатую, иногда неправильную форму, так называемый «колбовидный волос». Структура фолликула становится неоднородной, часто с признаками клеточной дегенерации.

Телоген (фаза покоя)

Гистологически определяется:

- наличием поверхностно расположенной, «колбовидной» луковицы с плотным ороговевшим стержнем;
- отсутствием митоза и меланогенеза;
- уменьшением или исчезновением дермального сосочка;
- отсутствием внутреннего влагалища.

Фолликул сокращается, становится короче и не контактирует с глубокими слоями дермы.

На ВЧГ в норме $\approx 85-100\%$ фолликулов находится в стадии анагена, в катагене $\approx 1\%$, в телогене – $0-15\%$.

3.1.2. Сальные железы

Это железы голокринового типа, анатомически связанные с волосяным фолликулом. Она состоит из себоцитов (не путать с адипоцитами ПЖК) – клеток, цитоплазма которых богата жировыми вакуолями (рис. 20).

На гистологических срезах эти клетки имеют характерный вид:

- базофильное ядро, смещённое к периферии;
- вакуолизирующая цитоплазма, содержащая множественные округлые белые вакуоли, – артефакт растворившихся в процессе фиксации липидов.



Рис. 20. Строение сальной железы

[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=21m11s)].

Механизм секреции

Секреция сальных желез происходит по голокриновому типу – зрелые себоциты накапливают липиды, после чего разрушаются, высвобождая секрет в просвет волосяного фолликула.

Сальные железы играют важную роль в поддержании барьерной функции кожи, выделяя кожное сало, которое смазывает поверхность и предотвращает избыточную потерю влаги. Продукты секреции обладают антимикробными свойствами и поддерживают нормальный pH кожи. При участии кожной микрофлоры они могут расщепляться с образованием веществ, вызывающих характерный запах тела. Повышенная активность сальных желез и изменение состава секрета связаны с такими состояниями, как акне, себорейный дерматит и розацеа. Их функция зависит от гормональной регуляции, особенно андрогенов, и может изменяться с возрастом [23].

Секрет поступает в сальный проток, открывающийся в фолликул. Проток выстлан ороговевающим многослойным плоским эпителием и анатомически переходит в наружное корневое влагалище.

Себорейные зоны – это участки кожи с особенно высокой плот-

ностью и активностью сальных желез. Сальные железы в этих областях нередко открываются непосредственно на поверхность кожи. Эти особенности не следует путать с гиперплазией сальных желёз!

Основные себорейные зоны:

- лицо (лоб, нос, носогубные складки, подбородок) (рис. 21);
- волосистая часть головы;
- грудь (особенно верхняя часть);
- межлопаточная область спины;
- область за ушами и ушные раковины.

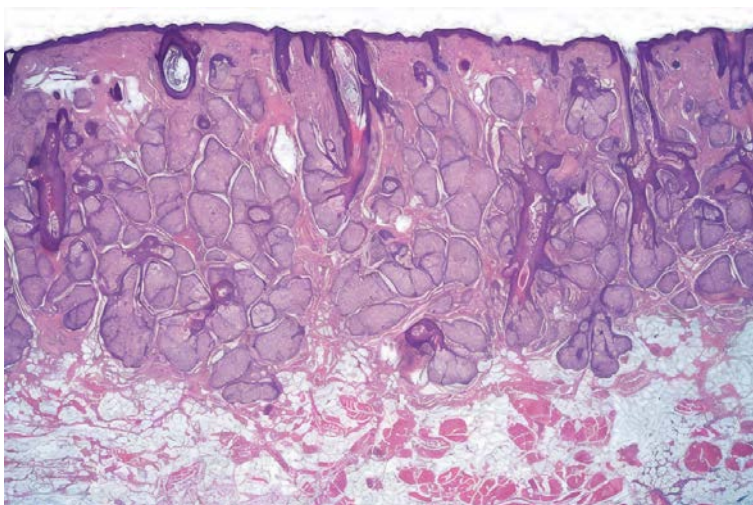


Рис. 21. Сальные железы кожи носа (из: McKee's Pathology of the Skin, 5th Edition, p. 3) [4].

Единственные области, лишённые сальных желёз, ладони и подошвы.

3.1.3. Мышцы, поднимающие волос

Мышца, поднимающая волос, представляет собой пучок гладкой мышечной ткани, связывающий волосяной фолликул с поверхностными слоями дермы (рис. 22).



Рис. 22. Мышца, поднимающая волос

[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=20m1s)].

Локализация и строение

Мышца берёт начало от соединительнотканной стромы сосочкового слоя дермы и прикрепляется к соединительнотканной оболочке волосяного фолликула – ниже уровня сальной железы. Гистологически мышца представлена продольными пучками гладкомышечных клеток с вытянутыми базофильными палочковидными ядрами, ориентированными вдоль направления волокна.

При сокращении мышцы происходит смещение фолликула, что вызывает подъём волоса – «гусиная кожа». Это физиологическая реакция на холод или эмоциональные стимулы.

Одновременное сдавление сальной железы способствует выведению кожного сала в устье фолликула, обеспечивая защиту и увлажнение поверхности кожи.

В области волосяных фолликулов, лишённых этой мышцы (например, в бровях, ресницах, коже промежности), механизм подъёма волоса отсутствует.

3.2. Потовые железы

У человека различают два типа потовых желёз: эккринные и апокринные.

3.2.1. Эккринные железы

Эккринные железы являются основными железами, обеспечивающими терморегуляцию посредством потоотделения. Они широко распространены по всей поверхности тела; их общее число варьирует от 1,6 до 4 миллионов. Наибольшая плотность расположения отмечается в области ладоней, подошв и лба (до 600 на см²), меньшая – на тыльной поверхности кистей, пояснице, латеральных и разгибательных поверхностях конечностей, минимальная – на туловище и сгибаемых участках (от 100 на см²).

Эккринная железа состоит из четырёх анатомических компонентов:

- секреторная извитая часть (находится в нижней дерме или на границе с гиподермой);
- извитой дермальный проток;
- прямой дермальный проток;
- внутриэпидермальный проток – акросирингиум (рис. 23).



Рис. 23. Акросирингиум

[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=1h10m49s)].

Секреторная часть железы окружена рыхлой соединительной тканью. Часто вокруг можно увидеть небольшое количество жировой ткани.

Стенка секреторного отдела представлена двумя слоями клеток, которые лежат на базальной мембране:

- наружный – неполный, то есть представленный не сплошным пластом, а подобием сетки слой миоэпителиальных клеток веретеновидной формы, располагающихся спиралевидно вдоль железы и сокращающихся в ответ на холинергическую стимуляцию, чтобы выдавливать пот;
- внутренний – слой секреторных клеток:
 - светлые пирамидальные клетки (ответственные за секрецию воды),
 - тёмные клетки (реже встречающиеся, вероятно, секреторирующие гликопротеины).

Протоковая система представлена двуслойным эпителием из базофильных кубических клеток (рис. 24). Проток активно модифицирует состав секрета, осуществляя реабсорбцию ионов натрия и хлора. Внутриэпидермальный отдел (акросирингиум) открывается непосредственно на поверхность кожи, не содержит миоэпителиального слоя.



Рис. 24. Экринные потовые железы

[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=24m40s)].

Клиническое значение

Знание строения эккринных желез необходимо для распознавания аднексальных опухолей, происходящих из эккринного аппарата:

Доброкачественные: гидраденома, порома, сириngoма, склерозирующая гидраденома.

Пограничные и злокачественные: порокарцинома, сириngoкарцинома, аденокарцинома придатков кожи, микрокистозная аднексальная карцинома.

3.2.2. Апокринные железы

Наряду с эккринными в коже человека присутствуют и апокринные потовые железы. Они характеризуются низкой секреторной активностью и не играют существенной роли в терморегуляции. Апокринные железы локализуются преимущественно в аногенитальной и подмышечной областях, а также в модифицированном виде в наружном слуховом проходе (церуминозные железы), в веках (железы Молля) и в ареолах (железы Монтгомери).

В детском возрасте железы недоразвиты, а с началом полового созревания увеличиваются в размерах и становятся функционально активными. У человека точная функция апокринных желез неизвестна, однако у других млекопитающих они участвуют в продукции запахов, играя роль в половой коммуникации.

Апокринная железа состоит из двух основных компонентов:

1. Секреторная часть – извитая структура, расположенная в нижней части ретикулярной дермы или подкожной жировой клетчатке (рис. 25).

2. Выводной проток – соединяет железу с волосным фолликулом, открываясь в него выше уровня впадения сального протока.

Секреторный отдел представлен:

- наружным неполным (прерывистым) слоем миоэпителиальных клеток,
- внутренним слоем высоких кубовидных или цилиндрических эозинофильных клеток с крупными апикальными секреторными гранулами.

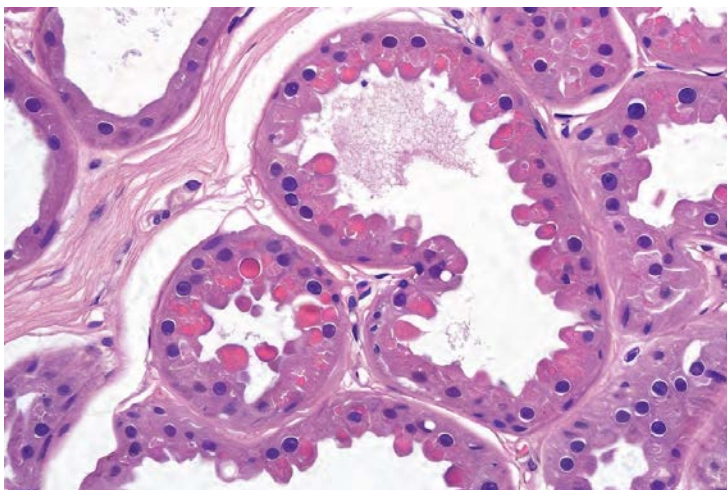


Рис. 25. Секреторная часть апокринной потовой железы (из: McKee's Pathology of the Skin, 5th Edition, p. 22) [4].

На гистологических препаратах может визуализироваться «декапитационная секреция» – отшнурованные эозинфильные апикальные пузырьки. Просвет железы обычно шире, чем у эккринной. Проток представлен двуслойным кубическим эпителием и морфологически неотличим от эккринного.

3.3. Ногтевой аппарат

Рассмотрим строение ногтевого аппарата.

3.3.1. Ногтевая пластина

Ногтевая пластина – это собственно «ноготь». Жёсткая, ороговевшая структура, состоящая примерно из 196 рядов компактных, хорошо дифференцированных кератиноцитов – онихоцитов [2].

Гистологически пластина напоминает модифицированный роговой слой эпидермиса, но в отличие от него содержит меньше жиров и воды, больше цистеина и, следовательно, больше прочных дисуль-

фидных связей, а кератин имеет преимущественно продольную ориентацию волокон. Кроме того, онихоциты более плоские и не десквамируются, как корнеоциты.

В норме на каждые 7-10 кератиноцитов в матриксе приходится один меланоцит (они участвуют в окраске ногтя).

Ногтевая пластина медленно продвигается вперед по мере ороговения клеток матрикса [6].

3.3.2. Матрикс ногтя

Матрикс ногтя – зона под проксимальным ногтевым валиком, где происходит активное деление кератиноцитов. Именно здесь закладывается ногтевая пластина. Гистологически матрикс – это сравнительно толстый многослойный плоский эпителий без зернистого слоя (онихокератинизация без кератогиалиновых гранул), с длинными эпидермальными выростами, направленными вершинами дистально.

На уровне края лунулы (лунулы на ногтях – это светлые участки у основания ногтя в форме полумесяца) резко истончается эпителий – переход к ногтевому ложу. Формируя пластину, матричные кератиноциты уплощаются и теряют ядра – это происходит в эозинфильной кератогенной зоне.

Ниже располагаются прекератогенная зона и базальный слой. В ногтевом аппарате меньше меланоцитов, чем в коже, однако среди всех его отделов наибольшая их плотность в матриксе – около 217 клеток/мм². Меланоциты в матриксе распределены базально и супрабазально, но изредка встречаются изолированно в прекератогенной зоне. Такое супрабазальное расположение может затруднять интерпретацию при подозрении на меланому. В матриксе также присутствуют клетки Лангерганса и тельца Меркеля.

Клетки из проксимальной части матрикса попадают в дорсальный (верхний) слой ногтевой пластины, а из дистальной части матрикса в вентральный (нижний). Это важно, когда при исследовании ногтя требуется определить, откуда исходили клетки.

3.3.3. Ногтевое ложе

Ногтевое ложе – тонкий эпителиальный слой с продольными эпидермальными гребнями, на котором «лежит» ногтевая пластина. Он плотно соединён с ногтевой пластиной (за счет эпидермальных гребней), но сам не участвует в образовании её основной массы.

Ногтевое ложе расположено под ногтевой пластиной, от лунулы до гипонихия. Эпителий ложа включает однорядный базальный слой, шиповатый слой и, как и матрикс, не имеет зернистого слоя. Продольные эпидермальные гребни, соответствующие бороздкам на нижней поверхности ногтя, обеспечивают прочное прикрепление ногтя к ложу. На поперечных срезах эпидермальные гребни видны, на продольных они теряются. Меланоцитов мало, они располагаются базально.

Дерма ложа – однородный компартмент из пучков коллагена и эластических волокон. Богатая сосудистая сеть ориентирована продольно. В подлежащей дерме присутствуют гломусные тельца – артериовенозные анастомозы, участвующие в терморегуляции.

3.3.4. Ногтевые складки

Складки фиксируют проксимальный и латеральные края пластины.

Проксимальная ногтевая складка – кожный «клин», покрывающий проксимальную часть ногтя и матрикс. Её дорсальная поверхность – продолжение обычного эпидермиса пальца. Проксимально она заворачивается и образует вентральную поверхность. Проксимальная складка лежит над проксимальной частью пластины и делится на дистальную и проксимальную зоны. Дистальная вентральная зона называется эпонихий.

В углу между дорсальной и вентральной поверхностями складки эпонихий образует кутикулу – плотный слой рогового вещества, прочно приклеенный к ногтевой пластине. Кутикула герметизирует вход и защищает матрикс от токсинов и инфекций. Её удаление при

маникюре повышает риск контаминации и паронихии. Проксимальная вентральная поверхность складки может вносить вклад в формирование пластины – её считают дорсальным продолжением матрикса. Дорсальная часть складки напоминает обычную кожу, вентральная имеет тонкий эпидермис.

Латеральные ногтевые складки ограничивают боковые края пластины. Гистологически, за исключением отсутствия сально-волосяных единиц, они сходны с обычной кожей.

3.3.5. Гипонихий

Гипонихий – эпителий под свободным (дистальным) краем ногтя. Меланоциты здесь расположены базально. Щель между гипонихием и нижней поверхностью пластины служит резервуаром для микробов и может способствовать передаче инфекции, поскольку микроорганизмы сохраняются там даже после тщательного мытья рук. Гистологически для гипонихия характерно восстановление зернистого слоя, а толщина эпителия сопоставима с матриксом.

3.3.6. Истмус (перешеек)

Истмус – переходная зона между ногтевым ложем и гипонихием. Как переходная зона он экспрессирует смешанный профиль кератинов (ложе + гипонихий). Здесь присутствует прерывистый зернистый слой и слой паракератотических корнеоцитов, прочно прикреплённых к пластине. Зона помогает герметизировать нижнюю поверхность пластины и предотвращать онихолизис.

Глава 4. Типы кожи

У человека различают два основных типа кожи: гладкую (акральную) и волосистую (всю остальную).

4.1. Акральная кожа

К акральной коже относят кожу ладоней, подошв и пальцев (рис. 26).



Рис. 26. Акральная кожа

[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=34m17s)].

Она имеет специализированное строение, обусловленное высокой механической нагрузкой:

- толстый роговой слой и наличие под ним блестящего слоя;
- глубокие эпидермальные гребни и высокие дермальные сосочки, усиливающие сцепление слоёв;
- отсутствие волосяных фолликулов, сальных и апокринных желёз;

- большое количество инкапсулированных рецепторов (тельца Мейсснера, Пачини, гломусные тельца);
- сложно организованная сосудистая система с артериовенозными анастомозами, участвующими в терморегуляции (гломусный аппарат).

4.2. Волосистая кожа

В отличие от акральной кожи, волосистая кожа содержит волосяные фолликулы и связанные с ними сальные железы, образующие пило-себацеозную единицу; в апокринных зонах к ней присоединяются апокриновые железы, формируя фолликуло-себацеозно-апокриновый аппарат.

Кожа волосистой части головы характеризуется:

- высокой плотностью крупных фолликулов, находящихся преимущественно в фазе анагена;
- фолликулы достигают гиподермы, окружены сальными и апокринными железами;
- хорошо выраженной сосудистой и нервной сетью, обеспечивающей рост и функцию волосяного аппарата;
- на гистологических срезах (особенно при малом увеличении) видны крупные базофильные структуры в виде «язычков пламени» – луковицы фолликулов.

4.3. Специальные участки кожи

Помимо акральной и волосистой кожи выделяют специальные участки, зоны, которые анатомически и функционально отличаются от типичной волосистой и акральной кожи и имеют собственные морфологические признаки, важные для патогистологической диагностики.

В таблице 5 представлена характеристика специальных участков кожи.

Таблица 5

Характеристика специальных участков кожи
[оригинальная таблица]

Зона	Особенности
Красная кайма губ (вермилион)	Переходная зона кожи в слизистую оболочку. Нет сальных желёз (могут встречаться эктопические железы [18]) и волосяных фолликулов, тонкий роговой слой.
Веко (периорбитальная кожа)	Самая тонкая кожа тела, мало придатков, много апокринных желез Молля и сальных Цейса, богатая васкуляризация.
Перианальная и аногенитальная кожа	Переходный эпителий, может содержать апокринные железы, крипты (перианально), участки ороговевающего и неороговевающего эпителия.
Сосок и ареола молочной железы	Модифицированная кожа с апокринными железами Монтгомери, сниженной плотностью волос. Наличие клеток Токера.
Паховая и подмышечная области	Высокая плотность апокринных желёз, терминальные волосы.
Мошонка (скротальная кожа)	Тонкий эпидермис, выраженная васкуляризация, отсутствие подкожной жировой клетчатки (dartos-слой в мошонке); нет волос, но есть сальные железы.
Малые половые губы	Тонкий эпидермис, выраженная васкуляризация, отсутствие подкожной жировой клетчатки, нет волос, но есть сальные железы.

Глава 5. Иммуногистохимия

Иммуногистохимия (ИГХ) – это метод визуализации антигенов в тканях с использованием антител, направленных против определённых антигенов. Комплекс антиген-антитело выявляется с помощью специфической реакции, позволяющей определить локализацию и тип клеток по их белковому составу.

5.1. Панцитокератин

Панцитокератин – это маркёр, который используется как общий для всех эпителиальных клеток (рис. 27).



Рис. 27. Панцитокератин
[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=55m52s)].

При ИГХ-окрашивании панцитокератин даёт тёмно-коричневую окраску в цитоплазме эпителиальных клеток.

Позволяет отличить эпителиальные клетки от соединительнотканых, мышечных и других.

Примеры окрашивания панцитокератином в коже:
эпидермис: интенсивное окрашивание, особенно в шиповатом и базальном слоях;
волосяной фолликул: положительное окрашивание, подтверждая его эпителиальную природу;
потовые железы: двухслойный эпителий протоков также даёт положительную реакцию;
дерма: содержит коллаген и фибробласты, не окрашивается панцитокератином (негативная реакция).

5.2. S-100

Белок S-100 – это чувствительный, но неспецифичный иммуногистохимический маркер, используемый в патоморфологии для идентификации меланоцитов, однако он также окрашивает клетки Лангерганса, шванновские клетки и адипоциты (рис. 28).



Рис. 28. S-100

[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=57m30s)].

Является ядерно-цитоплазматическим маркером, значит окрашивается и ядро, и цитоплазма.

S-100 в коже

1. Меланоциты:

Локализуются в базальном слое эпидермиса;

При окрашивании S-100 проявляются как тёмно-коричневые клетки с дендритами, отходящими к окружающим кератиноцитам.

2. Клетки Лангерганса:

Как и меланоциты S-100-положительны, но располагаются в средней части шиповатого слоя эпидермиса. И меланоциты, и клетки Лангерганса имеют дендриты, что нередко вызывает сложности в их дифференцировке.

3. Адипоциты:

Расположены в подкожной жировой клетчатке;

Также могут быть слабо положительны по S-100;

S-100 не используется как диагностический маркёр опухолей жировой ткани (например, липом или липосарком), поскольку не обладает специфичностью.

4. Шванновские клетки:

S-100 активно экспрессируется в шванновских клетках и может применяться для выявления периферических нервов.

5.3. SOX10

Иммуноокрашивание маркёром SOX10 применяется для выявления меланоцитов, и это ядерный маркёр – он окрашивает только ядра клеток (рис. 29).

SOX10 особенно полезен, когда требуется чётко посчитать количество меланоцитов в эпидермисе. В норме меланоциты располагаются в базальном слое эпидермиса и находятся между кератиноцитами – в пропорции примерно один меланоцит на 7-10 кератиноцитов. При некоторых состояниях, например, солнечном повреждении, их число может быть немного увеличено. На препарате с окраской SOX10 видно, что ядра меланоцитов распределены по базальному слою, причём визуализируются чётко и изолированно, что делает этот маркёр особенно удобным для оценки.



Рис. 29. SOX10

[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=1h39s)].

Важно понимать, что SOX10 не абсолютно специфичен для меланоцитов. Он также окрашивает шванновские клетки, то есть может быть положительным в структурах нервной ткани, в том числе в доброкачественных и злокачественных опухолях нервного происхождения. Поэтому в дерме, где проходят нервы, также можно видеть SOX10-положительные ядра.

В целом, SOX10 – это высокочувствительный и удобный маркер для идентификации меланоцитарных линий, особенно в случаях меланомы, меланоцитарных невусов, а также при анализе уровня меланоцитов в нормальной коже или при гиперпигментации.

5.4. CD31 и CD34

Иммуногистохимическое окрашивание маркером CD31 позволяет выявлять эндотелиальные клетки – те, что выстилают просветы всех сосудов: артерий, вен, капилляров и лимфатических сосудов. Под микроскопом при окраске CD31 видно, что внутренняя поверхность сосудов чётко окрашена в тёмно-коричневый цвет (рис. 30). Это и есть эндотелиальные клетки.



Рис. 30. CD31

[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=59m38s)].

При этом мышечная стенка сосуда – та, что состоит из гладкомышечных клеток, остаётся полностью отрицательной. Таким образом, можно отчётливо отличить эндотелий от других тканей.

Сосуды в сечении часто выглядят как «кольца» или «пончики»: в центре просвет, выстланный положительными на CD31 клетками, а вокруг – неокрашенная стенка. Такое окрашивание позволяет не только увидеть капилляры и мелкие сосуды в ткани, но и подтвердить наличие ангиогенеза, что особенно важно при анализе опухолей.

Аналогичный маркёр – CD34 – также окрашивает эндотелий сосудов всех типов, включая лимфатические. CD34 часто используется в диагностике опухолей сосудистого происхождения и при оценке плотности сосудистой сети, например, в опухолевой ткани.

Итак, если при иммуногистохимии мы видим положительное окрашивание CD31 или CD34 вдоль просвета – это говорит об эндотелиальной природе этих клеток. Стенка сосуда при этом остаётся неокрашенной, что подтверждает различие между эндотелием и мышечной или соединительной тканью.

5.5. Десмин

Иммуногистохимическое окрашивание маркёром на десмин широко используется в иммуногистохимии как маркёр клеток гладкой, поперечнополосатой скелетной и сердечной мышечной дифференцировки (рис. 31).



Рис. 31. Десмин

[из: Видеоматериалы «Нормальная гистология кожи by Jerad Gardner» (https://vkvideo.ru/video-53577941_456240764?t=59m0s)].

Особенности окрашивания десмином в коже

1. Отрицательное окрашивание эпидермиса:
эпидермис не содержит мышечных клеток и, соответственно, не экспрессирует десмин;
это позволяет легко дифференцировать мышечные волокна от других клеточных компонентов дермы и эпидермиса.
2. Положительное окрашивание гладких мышц:
в дерме присутствуют пучки гладкой мускулатуры, окрашенные в тёмно-коричневый цвет при использовании антител к десмину;
наиболее заметны мышцы, поднимающие волос, прикреплённые к волосяным фолликулам.

Десмин позволяет:
достоверно выявлять мышечные клетки в коже;
отличать гладкомышечные элементы от фибробластов и соединительной ткани, которые не экспрессируют десмин.

Контрольные вопросы

1. Три основных слоя кожи.
2. Пять слоёв эпидермиса, строение и особенности.
3. Базальный слой, строение и функции.
4. Шиповатый слой, межклеточные соединения.
5. Зернистый слой: кератогиалиновые гранулы и их роль.
6. Блестящий слой: локализация и значение.
7. Роговой слой: корнеоциты и липидный барьер.
8. Межклеточные контакты: десмосомы и плотные контакты, ключевые белки.
9. Десмосомальные кадгеринины и их клиническое значение.
10. Дермо-эпидермальное соединение: полудесмосомы и якорные фибриллы.
11. Сосочковый и сетчатый слой дермы: состав и организация.
12. Клеточный состав дермы: фибробласты и их функции.
13. Кровеносные и лимфатические сосуды кожи.
14. Гломусный аппарат: артериовенозные анастомозы и терморегуляция.
15. Тактильные рецепторы: тельца Мейсснера и тельца Пачини – функция и локализация.
16. Свободные нервные окончания.
17. Подкожная жировая клетчатка: вид адипоцитов при окраске Н&Е и функции гиподермы.
18. Придатки кожи и пилосебацейный комплекс: состав и взаимосвязь.
19. Строение волосяного фолликула: воронка, перешеек, луковица.
20. Фазы цикла волоса и признаки анагена.
21. Потовые железы: эккринные и апокринные – отличия секреции и морфологии.
22. Ногтевой аппарат: ногтевая пластина, матрикс, ложе – строение и роль.

Тестовые задания

Инструкция: выберите правильный ответ

1. Какую основную функцию выполняет специфическое расположение меланина в виде «зонтика» над ядром кератиноцита в базальном слое?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	обеспечение механической прочности кератиноцита	
б	терморегуляция за счёт поглощения тепла	
в	участие в синтезе витамина D	
г	защита генетического материала клетки от УФ-излучения	+

2. Какой гистологический признак является ключевым для идентификации зернистого слоя (*stratum granulosum*) эпидермиса?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	наличие в цитоплазме базофильных кератогиалиновых гранул	+
б	визуализация межклеточных мостиков (десмосом)	
в	присутствие безъядерных уплощённых клеток	
г	наличие митотически активных клеток	

3. При окрашивании кожи иммуногистохимическим маркером S-100 окрасились дендритные клетки в базальном и шиповатом слоях. Какие две популяции клеток были выявлены?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	клетки Лангерганса и клетки Токера	
б	кератиноциты и клетки Меркеля	
в	меланоциты и фибробласты	
г	меланоциты и клетки Лангерганса	+

4. Тельца Пачини, отвечающие за восприятие глубокого давления и вибрации, преимущественно локализируются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	в глубоких слоях дермы и подкожной жировой клетчатке	+
б	внутри эпидермиса, между кератиноцитами шиповатого слоя	
в	в сосочковом слое дермы, непосредственно под эпидермисом	
г	вокруг волосяных фолликулов в сетчатом слое дермы	

5. Какой тип секреции характерен для сальных желёз, связанных с волосяным фолликулом?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эндокринный	
б	голокриновый	+
в	мерокриновый	
г	апокриновый	

6. Блестящий слой (stratum lucidum) является характерной чертой эпидермиса в определённых участках. Где в норме можно обнаружить этот слой?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	на красной кайме губ	
б	на коже ладоней и подошв	+
в	на волосистой части головы и в подмышечных впадинах	
г	на коже век и перианальной области	

7. При сокращении мышцы, поднимающей волос (m. arrector pili), происходит не только подъём волоса, но и ещё одно действие. Какое?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	сужение просвета кровеносных сосудов в дермальном сосочке	
б	активация апокринной потовой железы	
в	сдавление сальной железы и выведение её секрета	+
г	стимуляция деления клеток в волосяной луковице	

8. В чём заключается ключевое морфологическое отличие апокринных потовых желёз от эккринных?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	секреторный отдел апокринных желёз имеет более широкий просвет и эозинофильные клетки с апикальными везикулами	+
б	апокринные железы открываются непосредственно на поверхность кожи, а эккринные – в волосяной фолликул	
в	апокринные железы не имеют миоэпителиальных клеток, в отличие от эккринных	
г	апокринные железы расположены в сосочковом слое дермы, а эккринные – в гиподерме	

9. Какой компонент дермо-эпидермального соединения непосредственно связывает базальные кератиноциты с базальной мембраной?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	плотные контакты (tight junctions)	
б	полудесмосомы (гемидесмосомы)	+
в	якорные фибриллы	
г	десмосомы	

10. Фибробласты являются основными клетками дермы. Какова их главная функция?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	синтез компонентов внеклеточного матрикса, включая коллаген и эластин	+
б	презентация антигенов Т-лимфоцитам	
в	накопление липидов в качестве энергетического резерва	
г	фагоцитоз клеточного детрита и пигментов	

11. Какой иммуногистохимический маркёр является ядерным и используется для точной идентификации и подсчёта меланоцитов в эпидермисе?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	десмин	
б	S-100	
в	панцитокератин	
г	SOX10	+

12. Чем гистологически отличается сетчатый слой дермы от сосочкового?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	отсутствием кровеносных сосудов	
б	присутствием толстых, плотных пучков коллагена, расположенных параллельно поверхности	+
в	более высокой концентрацией тучных клеток и макрофагов	
г	наличием крупных нервных стволов и инкапсулированных рецепторов	

13. Какая фаза роста волоса характеризуется активной митотической активностью клеток матрикса, глубоким расположением луковицы и наличием зрелого дермального сосочка?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	анаген	+
б	катаген	
в	телоген	
г	экзоген	

14. Клетки Токера, которые могут встречаться в эпидермисе соска, имеют важное диагностическое значение, так как их можно спутать с:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	клетками Меркеля	
б	меланоцитами	
в	клетками Педжета	+
г	клетками Лангерганса	

15. Иммуногистохимические маркёры CD31 и CD34 используются для идентификации:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эпителиальных клеток протоков потовых желёз	
б	эндотелиальных клеток, выстилающих кровеносные и лимфатические сосуды	+
в	шванновских клеток периферических нервов	
г	гладкомышечных клеток сосудистой стенки	

Список литературы

1. Цветкова Г. М., Мордовцева В. В., Вавилов А. М. и др. Патоморфология болезней кожи: руководство для врачей. – Москва: Медицина, 2003. – 512 с.
2. André J., Sass U., Richert B., Theunis A. Nail pathology // *Clin. Dermatol.* – 2013. – Vol. 31, № 5. – P. 526-539.
3. Braverman I. M. Ultrastructure and organization of the cutaneous microvasculature in normal and pathologic states // *J. Invest. Dermatol.* – 1989. – Vol. 93, № s2. – P. 2S-9S.
4. Calonje E., Brenn T., Lazar A. J., Billings S. D. *McKee's Pathology of the Skin.* – 5th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2020. – 1872 p.
5. Clausen B. E., Stoitzner P. Functional specialization of skin dendritic cell subsets in regulating T cell responses // *Front Immunol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 534.
6. De Berker D., Angus B. Proliferative compartments in the normal nail unit // *Br. J. Dermatol.* – 1996. – Vol. 135, № 4. – P. 555-559.
7. Di Tommaso L. Toker Cells of the Nipple // *Encyclopedia of Cancer.* – 2018. – P. 1-5. – DOI: 10.1007/978-3-319-28845-1_4769-1.
8. Elder D. E., Massi D., Scolyer R. A., Willemze R. *Lever's Histopathology of the Skin.* – 9th ed. – Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018. – 1568 p.
9. Furuse M., Tsukita S. Claudins in occluding junctions of humans and flies // *Trends Cell Biol.* – 2006. – Vol. 16, № 4. – P. 181-188.
10. Gardner J. M. *Survival Guide to Dermatopathology.* – Philadelphia: Elsevier, 2019. – 384 p.
11. Hadj-Rabia S. et al. Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 127, № 5. – P. 1386-1390.
12. Kershaw E. E., Flier J. S. Adipose tissue as an endocrine organ // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 6. – P. 2548-2556.
13. Lendahl U., Muhl L., Betsholtz C. Identification, discrimination and heterogeneity of fibroblasts // *Nat. Commun.* – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 3409.
14. Lin J. Y., Fisher D. E. Melanocyte biology and skin pigmentation // *Nature.* – 2007. – Vol. 445, № 7130. – P. 843-850.
15. Mills S. E. (ed.). *Histology for Pathologists.* – 5th ed. – Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019. – 1328 p.
16. Perl A. L., Pokorny J. L., Green K. J. Desmosomes at a glance //

J. Cell. Sci. – 2024. – Vol. 137, № 12. – DOI: 10.1242/jcs.261899.

17. Pinedo Moraleda F., Tristan Martin B., Dradi G. G. Alopecias: Practical Tips for the Management of Biopsies and Main Diagnostic Clues for the General Pathologist and Dermatopathologist. – Preprints.org, 2023. – DOI: 10.20944/preprints202307.0554.v1.

18. Plotner A. N., Brodell R. T. Treatment of Fordyce spots with bi-chloroacetic acid // Dermatol. Surg. – 2008. – Vol. 34, № 3. – P. 397-399.

19. Proksch E., Brandner J. M., Jensen J. The skin: an indispensable barrier // Exp. Dermatol. – 2008. – Vol. 17, № 12. – P. 1063-1072.

20. Roig-Rosello E., Rousselle P. The Human Epidermal Basement Membrane: A Shaped and Cell Instructive Platform That Aging Slowly Alters // Biomolecules. – 2020. – Vol. 10, № 12. – P. 1607.

21. Teixeira L., Whitmire J. K., Bourgeois C. Editorial: The role of adipose tissue and resident immune cells in infections // Front Immunol. – 2024. – Vol. 15. – DOI: 10.3389/fimmu.2024.1360262.

22. Weedon D., Strutton G., Rubin A. Weedon's Skin Pathology. – 5th ed. – London: Churchill Livingstone, 2021. – 1200 p.

23. Zouboulis C. C. et al. Beyond acne: Current aspects of sebaceous gland biology and function // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2016. – Vol. 17, № 3. – P. 319-334.

ISBN 978-5-6051652-0-0



Отпечатано в ООО «АРТЕК»,
СПб, 6-я линия В.О., д. 3/10
E-mail: artek-1@mail.ru, т. +7(911) 239-25-32
Подписано в печать 06.11.25
Формат 60x90/16. Тираж 50 экз.