

Архитектоника кожи человека (обзор)

Архитектоника – органическое сочетание частей в одно стройное целое.

Толковый словарь Д.Н. Ушакова

1 | ВВЕДЕНИЕ

Самый большой полифункциональный орган человека – это кожа, обновляющаяся и изменяющаяся на протяжении всей его жизни. Для каждого возраста характерны свои особенности ее строения, клеточного состава, функционирования. Без учета архитектоники этого органа, ее возрастных изменений невозможно выстраивать корректную и физиологически целесообразную стратегию и тактику как дерматологического лечения, так и косметологической коррекции. Важность вопросов морфофункциональной организации кожи диктует проведение новых исследований в этой области биологии и медицины. В настоящей статье представлен анализ структур кожи с акцентом на описании клеточного сообщества исходя из данных научных исследований последнего времени.

А. Зорина¹, кандидат медицинских наук, врач-биохимик, главный специалист отдела регенеративной медицины sprs-therapy.ru

В. Зорин¹, кандидат биологических наук, врач-биофизик, руководитель отдела регенеративной медицины <https://www.facebook.com/profile.php?id=100005112125789>

П. Копнин², кандидат биологических наук, заведующий лабораторией цитогенетики

¹ Институт стволовых клеток человека (ИСКЧ), компания «Скинцел»

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

2 | КОЖА: СТРОЕНИЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЕЕ СЛОЕВ

Кожа представляет собой стройную, слаженно работающую многоуровневую систему, состоящую из нескольких слоев – эпидермиса, дермы, гиподермы (подкожно-жировой клетчатки), которые выполняют строго специфические функции и, в свою очередь, подразделяются на несколько слоев [1, 2]. Рассмотрим строение и клеточные особенности каждого из них, взаимодействие структурных составляющих всех уровней.

2.1. | Эпидермис

Эпидермис – наружный слой кожи – представляет собой постоянно обновляющийся многослойный эпителий, состоящий из базального, шиповатого, зернистого, блестящего (тонкого, на рисунке не показан) и рогового слоев (рис. 1).

Основные клетки эпидермиса – базальные кератиноциты. Это стволовые клетки межфолликулярного эпидермиса, обладающие высокой митотической активностью, благодаря которой и поддерживается постоянное обновление данной ткани. Они присоединяются к базальной мембране через гемидесмосомы (полудесмосомы) – молекулярные структуры, содержащие основные трансмембранные белки – интегрин $\alpha 6 \beta 4$ и коллаген XVII типа, за счет которых кератиноциты и прикрепляются к подлежащей мембране [3].

Гомеостаз эпидермиса поддерживается путем сохранения баланса между пролиферацией

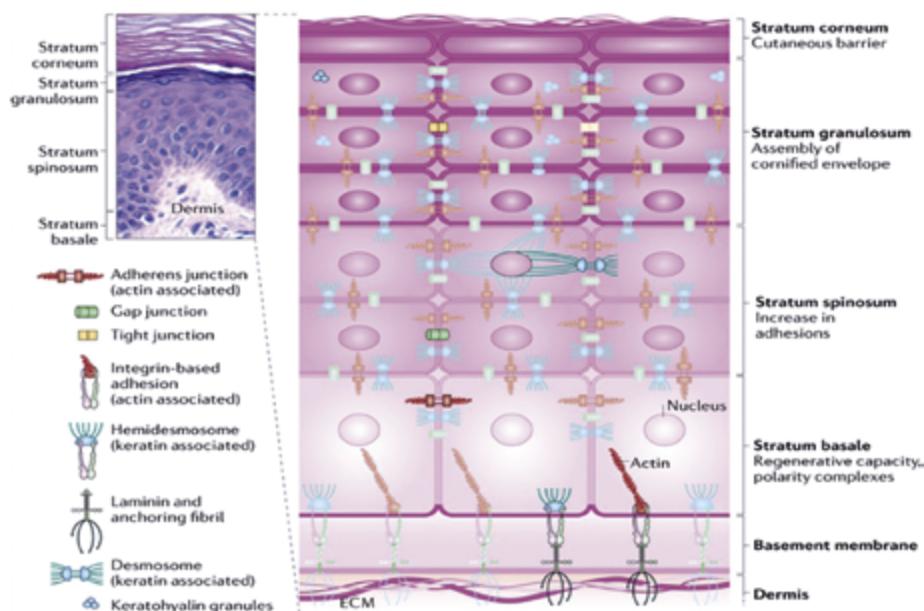


Рис. 1. Структура эпидермиса. Гистологическая картина (окраска гематоксилином, эозином) и схематическое изображение четырех основных слоев (базального, шиповатого, зернистого, рогового) эпидермиса в процессе программируемой дифференцировки для обеспечения постоянного обновления кожи [2]. Слои: *Stratum basale* – базальный; *Stratum spinosum* – шиповатый; *Stratum granulosum* – зернистый; *Stratum corneum* – роговой; *Basement membrane* – базальная мембрана; *Dermis* – дерма; *ECM* – внеклеточный матрикс; *Actin* – актин; *Nucleus* – ядра. Типы межклеточных контактов: *Adherens junctions* – адгезивные, *Tight junctions* – плотные (запирающие), *Gap junctions* – щелевые; *Integrin-based junctions* – интегрин-ассоциированные (актин-ассоциированные); *Hemidesmosome* (кератин-ассоциированные), *Desmosomes (keratin-associated)* – десмосомы (кератин-ассоциированные); *laminin and anchoring fibril* – ламинин и якорные волокна; *Keratohyalin granules* – кератогиалиновые гранулы

базальных кератиноцитов и их дифференцировкой при продвижении в направлении от базального слоя к роговому [4]. В эпидермисе различают две популяции пролиферирующих клеток: ЭСК – эпидермальные стволовые клетки, которые могут составлять до 10% клеток базального слоя, и ТАК – транзиторные амплифицирующие клетки (от лат *amplificatio* – увеличение). ТАК – клетки-предшественники кератиноцитов, они представляют собой дочернее поколение ЭСК. Прежде чем окончательно дифференцироваться, ТАК еще способны совершить от двух до четырех циклов деления [5]. Как только они теряют связь с базальной мембраной, они выходят из клеточного цикла и начинают реализовывать программу своей конечной дифференциации в кератиноциты, образующие последующие слои эпидермиса (во время перемещения к наружному слою эпидермиса ТАК «созревают», их цитоплазма заполняется белком кератином), и в итоге, теряя ядро, они превращаются в корнеоциты (роговые чешуйки), заполненные кератином и составляющие роговой слой. Точная последова-

тельность процессов во время перепрограммирования и дифференцировки в масштабе как одной клетки, так и целой ткани – это вопрос, который все еще находится на стадии изучения.

К другим специализированным эпидермальным клеткам относятся:

- меланоциты, расположенные в базальном слое и продуцирующие пигмент меланин, который по мере продвижения меланоцитов в верхние слои эпидермиса встраивается в кератиноциты, защищая кожу от воздействия УФ-лучей и определяя ее цвет;

- клетки Лангерганса – антигенпрезентирующие клетки, «форпост» иммунного ответа кожи;

- клетки Меркеля – нейроэндокринные клетки, отвечающие за сенсорное восприятие [6];

Эпидермис – наружный слой кожного покрова, защищающий человека от внешних воздействий, препятствующий обезвоживанию организма. Именно он определяет текстуру, влажность и цвет кожи, что обуславливает его особую важность для косметологии [7].

2.2. | Дерма

За эпидермисом следует дерма – основной слой кожного покрова, определяющий его толщину и внешний вид. Дерма играет ведущую роль в полноценном функционировании кожи как органа человека, и подробное рассмотрение ее строения и клеточного состава представляется особенно важным.

Переходом от эпидермиса к дерме (а также к расположенным в ней кожным придаткам – волосным фолликулам, сальным и потовым железам) служит дермо-эпидермальное соединение (ДЭС) – сложное образование, важной составляющей которого является базальная мембрана (БМ), состоящая из ламининов-1 и -5, нидогена и сетевой структуры, образованной коллагеном IV типа (коллагеном базальных мембран) [1]. БМ служит опорой для клеток, она регулирует как поступление в них питательных веществ из сосудов, так и удаление продуктов кле-

точного метаболизма [8]. Сразу под эпидермисом в БМ вплетается сеть «якорных» волокон коллагена VII типа. Они стабилизируют структуру кожи за счет укрепления связи эпидермиса с подлежащей папиллярной дермой, обеспечивая плотное прилегание к ней БМ [9]. Непосредственно под БМ в этом слое располагаются незрелые волокна эластической сети (окситалановые, плавно переходящие в элауниновые) и волокна коллагена III типа. Сложная сеть взаимосвязанных белков БМ и сосочков дермы способствует как структурной целостности кожи, так и ее механической стабильности [3].

Дерма – это каркас, состоящий из внеклеточного матрикса (ВКМ) и клеточных популяций многих типов: перicyтов, эндотелиальных, гладкомышечных, иммунных, фибробластов, каждая из которых выполняет свою специфическую роль (рис. 2) [1, 10]. В этом клеточном многообразии фибробласты представляют меньшинство, и тем не менее они являются ключевым звеном в биологии кожи [10, 11].

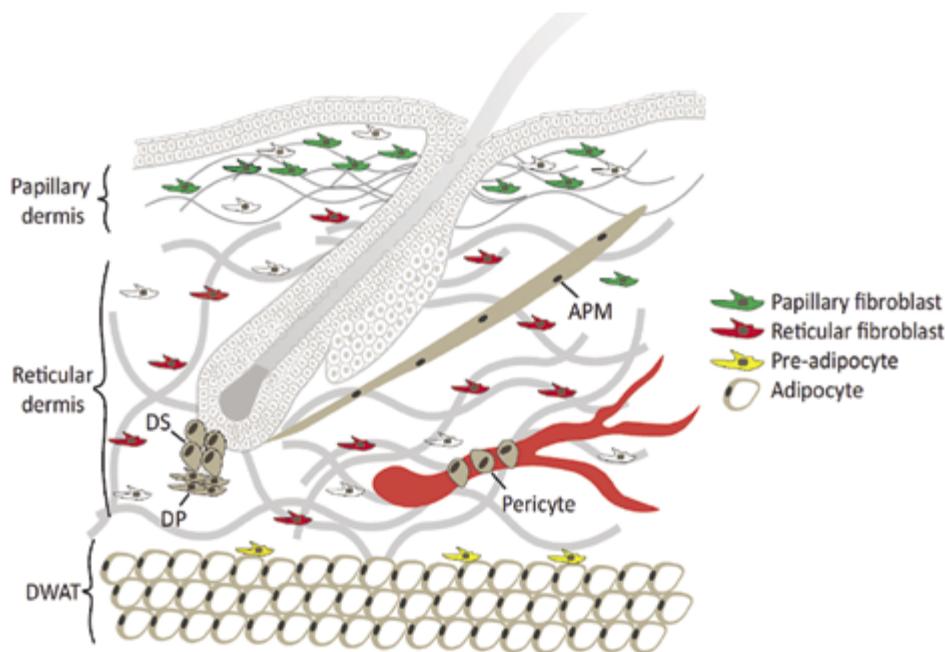


Рис. 2. Схематическое изображение кожи, локализация клеток [1]. Папиллярные фибробласты (обозначены зеленым цветом) локализуются близко к базальной мембране и окружены тонкими коллагеновыми волокнами (отмечены серым цветом), тогда как ретикулярные фибробласты (выделены красным цветом) локализуются в центральной дерме и ассоциированы с толстыми пучками коллагеновых волокон. Преадипоциты (отмечены желтым цветом) расположены близко к гиподерме, представляющей собой белую жировую ткань (DWAT), которая выполнена зрелыми, заполненными липидами адипоцитами (отмечены белым цветом). Дерма содержит также специфические субпопуляции мезенхимальных клеток волосных фолликулов (DP, DS) и перicyты, локализованные вокруг кровеносных сосудов. APM – *m. arrector pili* (мышца, поднимающая волос); Papillary dermis – папиллярный слой дермы; Reticular dermis – ретикулярный слой дермы; Pre-adipocytes – преадипоциты; Adipocytes – адипоциты; DP – dermal papilla (дермальная папилла в основании волосного фолликула); DS – dermal sheath (дермальный чехлик), который покрывает волосной фолликул

Фибробласты дермы

Фибробласты – главная клеточная популяция дермы. Именно фибробласты продуцируют все компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ), участвуют в их организации, поддержании/обновлении и ремоделировании; взаимодействуя друг с другом и другими типами клеток, оказывают значительное влияние на все клеточное сообщество кожи, включая клетки эпидермиса. Тем самым они обеспечивают гомеостаз и морфофункциональную организацию всех слоев кожи [5, 10, 12].

Фибробласты дермы – гетерогенная популяция: в нее входят клетки одной цитогенетической линии, характеризующиеся разной степенью дифференцировки и специфическими свойствами, определяемыми фибробластическим диффероном (рис. 3) [13–16]. (Дифферон (от лат. *differo* – различаться) – совокупность клеточных форм, от стволовых до высокодифференцированных клеток, составляющих определенную линию дифференцировки) [17].

Фибробластический дифферон включает:

- клетки-предшественники фибробластов (мезенхимальные стволовые (стромальные) и прогениторные клетки), которые обладают высоким пролиферативным потенциалом и отвечают за поддержание численности фибробластов в дерме;
- зрелые (дифференцированные) и постмитотические фибробласты, которые составляют в дерме подавляющее большинство клеток; в коже (*in vivo*) они уже не делятся, но обладают высокой биосинтетической активностью, продуцируя и организуя все компоненты ВКМ, что и обуславливает их ключевую роль в фибробластическом диффероне;



Рис. 3. Схематическое изображение фибробластического дифферона

– специализированные фибробласты, такие как фиброкласты, осуществляющие резорбцию ВКМ, миофибробласты, способные сокращаться, и фиброциты – конечно дифференцированные клетки, обладающие минимальной активностью и присутствующие в коже для поддержания клеточного гомеостаза [18].

Кроме того, в коже находятся популяции специализированных фибробластов, которые образуют дермальную папиллу в основании волосяного фолликула, дермальную чехлик, который покрывает волосяной фолликул, и мышцу, поднимающую волос, которая прикреплена вблизи утолщения (*bulge*) волосяного фолликула [11, 19] (см. рис. 2).

Дерма состоит из двух слоев: поверхностного, папиллярного (занимающего приблизительно треть ее объема), который располагается непосредственно под эпидермисом, и нижнего, ретикулярного, составляющего основную часть дермы. Папиллярный слой – волокнистая рыхлая неоформленная соединительная ткань – характеризуется большой плотностью фибробластов, плотной сетчатой структурой, состоящей из тонких беспорядочно расположенных волокон коллагена (преимущественно III типа), и незрелых (окситалановых и элауниновых) волокон эластической сети. Ретикулярная дерма – волокнистая плотная неоформленная соединительная ткань – состоит из высокоупорядоченных толстых пучков коллагеновых волокон (главным образом коллагена I типа) и зрелых эластических волокон; характеризуется низкой плотностью фибробластов [1].

Эти слои различаются между собой не только по объему, но и по составу и плотности клеток (содержат разные субпопуляции фибробластов с уникальными физиологическими функциями и морфологией), а также по составу и организации ВКМ [11, 14, 20–22]. Так, исследование транскрипционного профиля, проведенное С. Philippeos (2018) [23], позволило определить в дерме две разные субпопуляции фибробластов, имеющие специфические для каждого слоя фенотипы. Одна из них – *lin-CD90 + CD39 + CD26* – представляет собой фибробласты, характеризующиеся экспрессией специфических коллагеновых цепей, таких как COL6A5, которые локализуются в папиллярной дерме; другая – *lin-CD90 + CD36 +* – сосредоточена в ретикулярной дерме (этот же фенотип имеют и преадипоциты гиподермы). Обе эти субпопуляции фибробластов показывают различную функциональную активность в отношении Wnt-сигнального пути, различные ответы на IFN-g и способность поддерживать реконструкцию эпидермиса при введе-

нии в децеллюляризованную кожу. (Сигнальный путь Wnt – один из внутриклеточных сигнальных путей, регулирующий эмбриогенез и дифференцировку клеток. IFN-g – интерферон гамма, или иммунный интерферон, – важнейший противовоспалительный цитокин.) Определен также ряд стабильных маркеров, характеризующих эти субпопуляции фибробластов: DPP4/CD26 – для папиллярных и PDPN, SCA1/ATXN1 – для ретикулярных фибробластов [16, 24].

Морфологически папиллярные фибробласты (ФП) отличаются вытянутой веретенообразной формой, ретикулярные (ФР) имеют уплощенный прямоугольный вид (см. рис. 3) [25]. ФП характеризуются более высоким пролиферативным потенциалом, ФР – бóльшим, чем ФП, количеством клеток, имеющих маркер миофибробластов α -гладкомышечного актина (α -SMA) [25, 26] (рис. 4). Увеличение количества α -SMA-положительных фибробластов в ФР-популяции, возможно, связано с тем, что эти фибробласты представляют собой более дифференцированные клетки по сравнению с ФП и, соответственно, экспрессируют больше маркеров дифференцированных фибробластов, таких как α -SMA [21].

В популяции ФР превалирует экспрессия генов, отвечающих за организацию цитоскелета и подвижность клеток, тогда как для ФП характерен высокий уровень экспрессии генов, отвечающих за пути активации комплемента, что указывает на вовлеченность данных клеток в работу иммунной системы кожи [25]. Выявлена также разница в продукции компонентов ВКМ и факторов роста/цитокинов в условиях *in vitro* и в ответной реакции на воздействие факторов роста/цитокинов [10, 20, 21]. Так, показано, что в популяции ФП происходит более выраженная экспрессия гена COL6A5 (цепь A5 коллагена VI типа) и компонентов Wnt-сигнального пути, отвечающего за множество процессов в клетках, включая их дифференцировку и поддержание идентичности субпопуляций фибробластов, чем в популяции с ФР [23, 25]. По мнению С. Philipreos с соавт. (2018) [24], существует синергичный реципрокный (взаимный, возвратный) Wnt-опосредованный сигнальный путь между ФП дермы и базальными кератиноцитами, контролирующий поддержание клеточной идентичности ФП. Элиминация этого сигнального пути, которую авторы наблюдали *in vitro*, по их мнению, объясняет быструю элиминацию маркеров, характерных для ФП дермы.

Популяция ФП, если ее сравнивать с ФР, отличается содержанием большего количества клеток-предшественников фибробластов (клеток небольшого размера с низкой гранулярностью и высоким пролиферативным потенциалом). В ретикулярном же

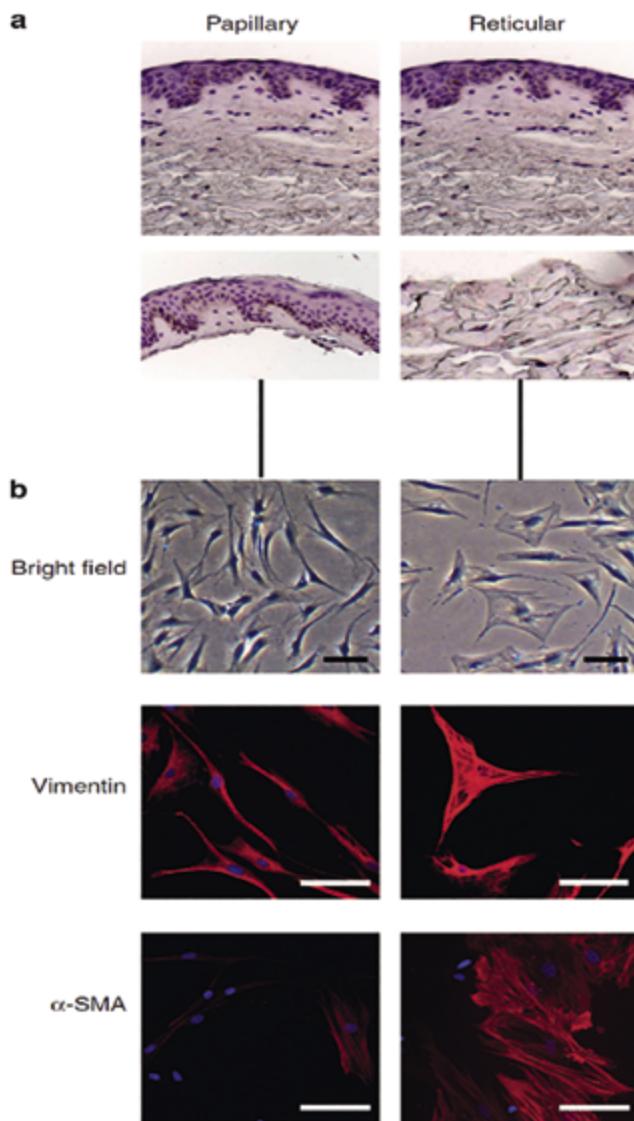


Рис. 4. Культура папиллярных и ретикулярных фибробластов [25]. Схематическое изображение изоляции папиллярных (ФП) и ретикулярных (ФР) фибробластов из биоптатов кожи человека (а). Для выделения ФП с помощью дерматома проводили биопсию кожи (толщина биоптата 300 мкм), захватывая эпидермис и верхнюю часть дермы. ФР выделяли из биоптата кожи толщиной 700 мкм; характеристика монослойных культур ФП и ФР (б). *Bright field microscopy* (световая микроскопия), окрашивание на виментин (*vimentin* – белок промежуточных филаментов): визуализируются различия в морфологии клеток (ФП имеют вытянутую веретенообразную форму, ФР – более плоскую прямоугольную форму). Окраска на альфа-гладкомышечный актин (*α -smooth muscle actin, α -SMA*) выявила более высокую экспрессию маркера мышечных клеток в культуре ФР (масштаб 50 мкм)

слое преимущественно локализуются зрелые (дифференцированные) фибробласты. Соответственно, эти два клеточных типа различаются и по синтезу компонентов ВКМ [21], которые играют важную роль в поддержании прочности и эластичности кожной ткани [28].

2.3. | Внеклеточный матрикс

Компоненты ВКМ дермы могут быть разделены на три основные группы [14, 28].

К первой относятся волокнообразующие структурные элементы, которые поддерживают ВКМ посредством создания сложной трехмерной структуры, определяющей прочность и эластичность тканей. Самый распространенный волокнообразующий белок кожи – коллаген, составляющий около 80–90% ее сухого веса; другие представлены фибрином, фибронектином, витронектином, эластином и фибриллином.

Во вторую группу входят структурные компоненты, не образующие волокон, главным образом это протеогликаны и гликозаминогликаны, функция которых – создание динамического и осмотически активного пространства ВКМ, а также участие в адгезии и миграции клеток дермы. Они составляют большую часть интерстициального пространства, и их отрицательно заряженная и гидрофильная природа позволяет обеспечивать гидратацию и физиологическое значение рН кожных тканей. Самые распространенные протеогликаны в коже – гиалу-

роновая кислота (ГК), декорин, версикан и дерматопонтин. К этой группе принадлежат также такие гликопротеины, как ламинины, входящие в состав БМ, и интегрины, действующие в качестве трансмембранных рецепторов клетки.

Протеогликаны дермы – уникальное семейство гликопротеинов, отличающихся от других гликопротеинов наличием в них макромолекул, которые ковалентно присоединяются к полипептидной цепи гликозаминогликанов (ГАГ) – особых линейных полисахаридов [8]. При этом диапазон размеров дермальных протеогликанов довольно широк – от маленького декорина до большого агрекана. Первый (лейцин-богатый) имеет всего одну ГАГ-цепь; как полагают, он играет ключевую роль в контроле над слиянием коллагеновых фибрилл. Второй, агрекан, может состоять из 100 отдельных ГАГ-цепей [29]. Эти гидрофильные гликопротеины и протеогликаны вместе с полимерной ГК рассредоточиваются по всей дерме и выполняют ключевую роль в поддержании гидратации кожи [30, 31].

Третью группу составляют специализированные белки, осуществляющие взаимодействие между фибробластами и ВКМ посредством ауто- и паракринных сигнальных путей [14, 30]. К этим белкам относятся богатый цистеином остеопонтин (известный также как остеонектин), тенасцин-с, фибулины, семейство межклеточных сигнальных белков (CCN), а также факторы роста, цитокины, хемокины, основная задача которых – осуществление взаимодействия между клетками и ВКМ [14].

ТАБЛИЦА. 1. Типы коллагенов ВКМ дермы (по Н.П. Омеляненко, Л.И. Слуцкому (2009) [8], E. Rognoni, F. Watt (2018) [1])

ТИП КОЛЛАГЕНА	ЛОКАЛИЗАЦИЯ
Волокнообразующие коллагены:	
Большие:	
I тип	Преимущественно ретикулярный слой дермы
III тип	Преимущественно папиллярный слой дермы
Малые (минорные):	
V, XI тип	Папиллярный, ретикулярный слои дермы
Не образующие волокон:	
FACIT-коллагены:	
XII тип	Папиллярный слой дермы
XIV тип	Ретикулярный слой дермы
XVI тип	Папиллярный слой дермы
Коллагены, образующие сетевые структуры:	
IV тип	Базальная мембрана
VII тип	Фибриллы на границе дермы и эпидермиса
Коллаген микрофибрилл (образующий четкие структуры)	
VI тип	Микрофибриллы в обоих слоях дермы

Коллаген

Особого внимания заслуживает белок коллаген, который в коже представлен большим семейством (по последним данным, в коже присутствует коллаген 11 типов, значительно различающихся между собой) (табл. 1). Главное, что объединяет все коллагеновые белки, – наличие в их макромолекулах более или менее протяженных трехспиральных доменов [8].

Волокнообразующие (классические, интерстициальные) фибриллярные коллагены – это коллаген I типа (около 80% коллагена всех типов), III типа (около 15%) и V типа (около 5%), составляющие основной каркас дермы; при этом коллаген I и III типа формирует главную структурную сеть дермы. Они располагаются и в папиллярной (преимущественно коллаген III типа), и в ретикулярной (коллаген I типа) дерме [28, 32, 33].

Фибриллярный коллаген V и XI типа (малые волокнообразующие коллагены) самостоятельно волокон не образует, но, находясь в «сердцевине» фибрилл (отсюда и другое название – нуклеаторы) из коллагена I и III типа, инициирует его включение в эти фибриллы.

Нефибриллярные типы коллагена также оказывают значительное влияние на характеристики структурной сети. Так, семейство FACIT-коллагенов (коллагенов с прерывистой тройной спиралью, связанных с фибриллами), в которое входят коллагены XII, XIV и XVI типа, располагающиеся на поверхности больших фибриллярных волокон, играет существенную роль в регуляции сборки коллагеновой сети и во взаимодействии этих фибрилл с неколлагеновыми компонентами ВКМ – протеогликанами и эластическими волокнами [8]. При этом основным местом локализации коллагена XII и XVI типа служит папиллярная дерма, а коллагена XIV типа – ретикулярная дерма [34]. Полагают, что эти белки также способствуют взаимодействию волокон, состоящих из коллагена I и III типа, с протеогликанами декорином и перлеканом (из семейства протеогликанов БМ), которые участвуют в регуляции фибрилlogenеза [35]; причем перлекан сконцентрирован в основном вблизи БМ, тогда как декорин распределен по всей дерме, но в папиллярном слое встречается в большем количестве.

Коллаген VI типа отличается специфической четкообразной коллагеновой структурой. Он широко представлен в большинстве соединительных тканей организма, однако в коже роль микрофибрилл, образованных этим коллагеном, до конца не выяснена. Полагают, что они участвуют во взаимодействии клеток с ВКМ [37].

Напомним, что основные коллагены ДЭС – коллаген IV (коллаген БМ) и VII типа – обеспечивают плотное прилегание БМ к папиллярному слою дермы и стабилизируют структуру кожи за счет укрепления связи эпидермиса с подлежащим папиллярным слоем дермы [8, 9].

Эластические волокна

Структуру эластической сети в дерме составляют волокна трех типов (рис. 5) – собственно эластические волокна (зрелые, состоящие из фибриллин-овых микрофибрилл и аморфного белка эластина), окситалановые (незрелые, образованные только фибриллин-овыми микрофибриллами) и элауниновые (промежуточная форма между окситалановыми и собственно эластическими) [31].

Каждый слой дермы характеризуется специфической для него эластической сетью. В ретикулярном слое присутствуют собственно эластические волокна, большая часть которых располагается параллельно поверхности кожи, остальные – перпендикулярно, соединяя параллельно идущие волокна.

В папиллярном слое дермы эластическая система состоит преимущественно из тонких элауниновых

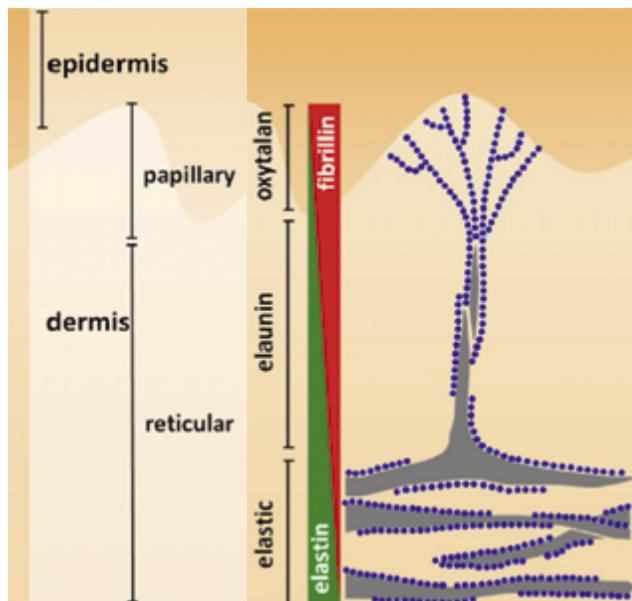


Рис. 5. Схематическое изображение верхних слоев кожи и эластической сети в них [31]. Сеть эластических волокон имеет характерную высокоупорядоченную архитектуру, в которой перпендикулярно ориентированные тонкие окситалановые волокна, нисходящие от ДЭС, сливаются с тонкими элауниновыми в папиллярной дерме, а затем в ретикулярной дерме с эластическими волокнами большего диаметра, богатыми эластином

волокон, располагающихся перпендикулярно эпидермису. В самой верхней части папиллярной дермы они соединяются с каскадом также перпендикулярно направленным окситалановых волокон, непосредственно связанных с БМ. Такая специфика эластической системы, в частности соотношение белков фибриллина/эластина, может служить одним из параметров, позволяющих различать папиллярный и ретикулярный слои дермы [8, 28, 31].

Нужно отметить, что в отличие от внутриклеточных белков, период полураспада которых может составлять часы или, самое большее, дни, многие белки ВКМ имеют период полураспада, измеряющийся годами [37]. Например, коллаген I типа имеет период полураспада 15 лет [38], а возраст компонентов эластических волокон эквивалентен возрасту индивидуума [39]. Выявлено, что синтез эластина и его аккумуляция ограничиваются главным образом фетальным и ранним постнатальным периодами развития, т. к. посттранскрипционные механизмы опосредуют распад мРНК эластина у взрослых. Таким образом, эластогенез начинается еще на эмбриональном этапе развития человека, максимальная его активность приходится на перинатальный период, после чего активность образования эластических волокон снижается и у взрослого человека практически уже не отмечается [7, 40, 41].

Соответственно, в организме человека белки эластических волокон функционируют в течение многих лет, на протяжении которых существует риск аккумуляции в них повреждений, включая глюкозоопосредованные «сшивки», накопление кальция и липидов, модификацию остатков аспарагиновой кислоты. Вследствие этого с возрастом наблюдается ремоделирование эластических волокон, приводящее к снижению эластичности кожных тканей [31, 42–44].

2.4. Гиподерма

Ретикулярный слой дермы, не прерываясь, переходит в рыхлую неоформленную соединительную ткань подкожно-жировой клетчатки – гиподерму, которая состоит из жировых клеток (адипоцитов и их предшественников) и поддерживающей волокнистой стромы (см. рис. 2) [8].

Адипоциты организованы в дольки, которые занимают более 90% объема гиподермы; у взрослого человека основная масса этих клеток представлена белой жировой тканью. Наряду с адипоцитами в состав жировой ткани входят клетки стромально-васкулярной клеточной фракции – преадипо-

циты, фибробласты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, резидентные моноциты/макрофаги, лимфоциты и мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) жировой ткани [17]. Благодаря последним, а именно их способности дифференцироваться в адипогенном направлении, происходит самообновление жировой ткани [48].

Гиподерма выполняет в организме человека множество функций – от поддержания терморегуляции, секреторной функции (за счет выработки различных гормонов и цитокинов) до роли самого крупного в организме источника энергии [7].

3 | ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, кожа представляет собой сложную, многослойную структуру, каждый слой которой характеризуется специфическими функциями, клеточным составом и ролью, которую он играет в ее жизнедеятельности. Объединяющей же основой этого самого большого органа человека является дерма, главные клетки которой, продуцируя и ремоделируя компоненты ВКМ, продуцируя факторы роста/цитокины, поддерживающие эпидермальную морфогенез и ангиогенез всех слоев кожи, участвуя в формировании БМ и поддержании иммунитета кожи, отвечают за гомеостаз и морфофункциональную организацию кожи [10, 45–48].

С возрастом все кожные слои претерпевают серьезные динамические изменения, причем самые «драматические» происходят именно в дерме.

В следующей статье, продолжая тему архитектоники кожи человека, мы расскажем о ее инволюционной трансформации в процессе старения, основываясь на данных современных литературных источников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rognoni E, Watt F. Skin Cell Heterogeneity in Development, Wound Healing, and Cancer. *Trends Cell Biol.* 2018;1433:1–14.
2. Simpson CL, Patel D, Green KJ. Deconstructing the skin: cytoarchitectural determinants of epidermal morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011;12:565–80.
3. Langton AK, Halai P, Griffiths C, et al. The impact of intrinsic ageing on the protein composition of the dermal-epidermal junction. *Mechanisms of Ageing and Development.* 2016;156:14–16.

4. Liu N, Matsumura H, Kato T, et al. Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing. *Nature*, 2019; <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1085-7>.
5. Zouboulis C, Adjaye J, Akamatsu H, et al. Human skin stem cells and the ageing process. *Exper gerontol*, 2008;43:986–97.
6. Oshima H, Rochat A, Kedzia C, et al. Morphogenesis and renewal of hair follicles from adult multipotent stem cells. *Cell*, 2001;104:233–45.
7. Woodley DT. Distinct Fibroblasts in the Papillary and Reticular Dermis: Implications for Wound Healing. *Dermatol Clin*, 2017;35:95–100.
8. Бауманн Л. Косметическая дерматология. Принципы и практика. Под ред. Потеева НН – М.: МЕДпресс-информ, 2012.
9. Омельяненко НП, Слуцкий ЛИ. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). – М.: Известия, 2009.
10. Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol*, 2002;12(4):390–9.
11. Sorrell M, Caplan AI. Fibroblasts – a diverse population at the center of it all. *Int Rev Cell Molec Biol*, 2009;276:161–214.
12. Lynch MD, Watt FM. Fibroblast heterogeneity: implications for human disease. *J Clin Invest*, 2018;128:26–35.
13. Зорина АИ, Зорин ВЛ, Черкасов ВР. Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов, физиологических функций, возможности терапевтического применения. *Косметика и медицина*, 2011;2:12–24.
14. Данилов РК. Общие принципы клеточной организации, развития и классификации тканей. Руководство по гистологии. Т. 1. – СПб.: СпецЛит; 2011.
15. Tracy LE., Minasian RA., Caterson EJ. Extracellular Matrix and Dermal Fibroblast Function in the Healing Wound. *Advances in wound care*, 2016;5(3):119–36.
16. Rinkevich YGG, Walmsley GG, Huet MS, et al. Identification and isolation of a dermal lineage within intrinsic fibrogenic potential. *Science*, 2015;348(6232):2151–8.
17. Driskell RR, Lichtenberger BM, Hoste E, et al. Distinct fibroblast lineages determine dermal architecture in skin development and repair. *Nature*, 2013;504:277–81.
18. Волкова Н, Мазур С, Холодный В и др. Стволовые клетки кожи как объект криоконсервирования. Т. 1. Стволовой резерв кожи. Проблемы криобиологии и криомедицины, 2014;24(1):3–15.
19. Зорина АИ, Бозо ИЯ, Зорин ВЛ. и др. Фибробласты дермы: особенности цитогенеза, цитофизиологии и возможности их клинического применения. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*, 2011;6(2):15–26.
20. Nowak J, Polac L, Pasolli HA, et al. Hair follicle stem cells are specified and function in early skin morphogenesis. *Cell Stem Cell*, 2008;3:33–43.
21. Sorrell JM. Fibroblast heterogeneity: more than skin deep. *J Cell Sci*, 2004;117:667–75.
22. Mine S, Fortunel NO, Pigeon H, et al. Aging Alters Functionally Human Dermal Papillary Fibroblasts but Not Reticular Fibroblasts: A New View of Skin Morphogenesis and Aging. *PLoS ONE*, 2008;3(12):1–13.
23. Tabib T, Morse C, Wang T, et al. SFRP2/DPP4 and FMO1/LSP1 define major fibroblast populations in human skin. *J Invest Dermatol*, 2018;138:802–10.
24. Philippeos C, Telerman S, Oulès B, et al. Spatial and single-cell transcriptional profiling identifies functionally distinct human dermal fibroblast subpopulations. *J Invest Dermatol*, 2018;138:811–25.
25. Driskell RR, Watt FM. Understanding fibroblast heterogeneity in the skin. *Trend Cell Biol*, 2015;25:92–9.
26. Janson DG, Saintigny G, Van Adrichem A, et al. Different gene expression patterns in human papillary and reticular fibroblasts. *J Invest Dermatol*, 2012;132(11):2565–72.
27. Wang J, Dodd C, Shankowsky HA, et al. Deep dermal fibroblasts contribute to hypertrophic scarring. *Lab Invest*, 2008;88:1278–90.
28. Fitzgerald J, Holden P, Hansen U. The expanded collagen VI family: new chains and new questions. *Connect Tissue Res*, 2013;54(6):345–5.
29. Haydont V, Bernard BA, Fortunel NO. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. *Mech Ageing Devel*, 2019;177:150–6.
30. Graham HK, Holmes DF, Watson RB, et al. Identification of collagen fibril fusion during vertebrate tendon morphogenesis. The process relies on unipolar fibrils and is regulated by collagen–proteoglycan interaction. *J Mol Bio*, 2000;295(4):891–902.
31. Waller JM, Maibach HI. Age and skin structure and function, a quantitative approach (II): protein, glycosaminoglycan, water, and lipid content and structure. *Skin Res Technol*, 2006;(3):145–54.
32. Naylor E, Watson R, Sherratt M. Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas*, 2011;69:249–56.
33. Nauroy P, Barruche V, Marchand L, et al. Human dermal fibroblast subpopulations display distinct gene signatures related to cell behaviors and matrisome. *J Invest Dermatol*, 2017;137(8):1787–1789.
34. Kadler KE, Hill A, Canty-Laird EG. Collagen fibrillogenesis: fibronectin, integrins and minor collagens as organizers and nucleators. *Curr Opin Cell Biol*, 2008;20(5): 95–501.

35. Ruggiero F, Roulet M, Bonod-Bidaud C. *Dermis collagens: beyond their structural properties.* *J Soc Biol*, 2005;199(4):301–11.
36. Reed CC, Iozzo RV. *The role of decorin in collagen fibrillogenesis and skin homeostasis.* *Glycoconj J*, 2002;19(4–5):249–55.
37. Baldock C., Sherratt M. J., Shuttleworth C. A., Kielty C. M. *The supramolecular organization of collagen VI microfibrils // J Mol Biol.* 2003; 330 (2): 297–307.
38. Jennissen HP. *Ubiquitin and the enigma of intracellular protein-degradation.* *Eur J Biochem*, 1995;231(1):1–30.
39. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, et al. *Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products.* *J Biol Chem*, 2000;275(50):39027–31.
40. Shapiro SD, Endicott SK., Province MA, et al. *Marked longevity of human lung parenchymal elastic fibers deduced from prevalence of d-aspartate and nuclear weapons-related radiocarbon.* *J Clin Invest*, 1991;87(5):1828–34.
41. Zhang MC, Pierce RA, Wachi H, et al. *An open reading frame element mediates posttranscriptional regulation of trophoelastin and responsiveness to transforming growth factor beta 1.* *Mol Cell Biol*, 1999;19(11):7314–26.
42. Pasquali-Ronchetti I, Baccarani-Contri M. *Elastic fiber during development and aging.* *Microsc Res Tech*, 1997;38:428–35.
43. Stamatas GN, Estanislao RB, Suero M, et al. *Facial skin fluorescence as a marker of the skin's response to chronic environmental insults and its dependence on age.* *Br J Dermatol*, 2006;154(1):125–32.
44. Ritz-Timme S, Collins MJ. *Racemization of aspartic acid in human proteins.* *Ageing Res Rev*, 2002;1(1):43–59.
45. Lee JY, Kim YK, Seo JY, et al. *Loss of elastic fibers causes skin wrinkles in sun-damaged human skin.* *J Dermatol Sci*, 2008;50(2):99–107.
46. Chang H, Chi J-T, Dudoit S, et al. *Diversity, topographic differentiation, and positional memory in human fibroblasts.* *PNAS*, 2002;99(20):12877–82.
47. Marionnet C, Pierrard C, Vioux-Chagnoleau C, et al. *Interactions between fibroblasts and keratinocytes in morphogenesis of dermal epidermal junction in a model of reconstructed skin.* *J Invest Dermatol*, 2006;126:971–9.
48. Haniffa M, Collin M, Buckley C, et al. *Mesenchymal stem cells: the fibroblasts new clothes? Haematologica*, 2009;94(2):258–63.
49. Cawthorn W, Scheller E, MacDougald O. *Adipose tissue stem cells meet preadipocyte commitment: going back to the future.* *J Lipid Res*, 2012;53(2):227–46.