

Кожа как иммунный орган

Н.Н. Козлова, В.Д. Прокопенко

Российский Университет дружбы народов, Москва

The skin as an organ of immunity

N.N. Kozlova, V.D. Prokopenko

Russian Peoples Friendship University, Moscow

Аннотация

Кожа имеет совокупность иммунокомпетентных клеток и их продуктов, с помощью которых функционирует как иммунный орган. Описывается роль кожи в иммунном ответе организма.

Ключевые слова

Иммунитет, клетки Лангерганса, иммунная система кожи

Summary

The skin is the largest organ of the human body and its principal physical function is that of a barrier. It has same cellular elements and its products which it function as an organ of immunity. In this article described the role of skin in immunity answer of the organism

Keywords

Immunity, Langerhans cell, skin immune system

В 1930 г. М.В. Sulzberger впервые высказал предположение, что кожа является генератором и местом развития гиперчувствительности. Он обосновал это классическими экспериментами, показавшими невозможность воспроизведения гиперчувствительности замедленного типа при парентеральном введении антигена.

J.W. Streinlein, сформулировавший концепцию лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей (SALT - skin - associated lymphoid tissue), включил в это понятие антиген-представляющие клетки, локализующиеся в эпидермисе, тропные к нему Т - лимфоциты, сами кератиноциты, а также дренирующие эпидермис лимфатические узлы [1]. Позже представления об иммунной системе кожи (SIS- skin immune system) были расширены за счет включения в рассмотрение разного рода иммунологически значимых клеток, локализующихся в эпидермисе и дерме - тучных клеток, макрофагов, гранулоцитов, эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов и т.д. [2].

Кожа является первичной мишенью при различных иммунных реакциях, особенно

это касается эпидермального слоя. Эпидермальные клетки первыми реагируют на антигенные субстанции, постоянно воздействующие на кожу, частично элиминируют их путем как механического отшелушивания поверхностного рогового слоя, так и фагоцитирования. В связи с этим кожа участвует в генерации как локальных иммунных ответов, так и распространяющихся на всю иммунную систему. Функция кожи как иммунного органа подтверждается наличием резидентных и рециркулирующих клеток костномозгового происхождения и ее взаимосвязью с другими иммунными органами [3].

Клеточные элементы. Клетки кожи способны инициировать системный ответ на антигены, поступившие в нее. Как иммунный орган кожа способна к изоляции, прессингу и презентации антигенов и развитию локального иммунного ответа. В коже содержатся иммунокомпетентные клетки костномозгового происхождения, например резидентные гистиоциты, тучные клетки, клетки Лангерганса (К.Л.), лимфоциты и гранулоциты [4].

Клетки Лангерганса (К.Л.) - субпопуляция дендритных клеток костномозгового

происхождения, находящихся в эпидермисе и составляющих 2-4% [5] (по другим данным 3-8%) [5] всех эпидермальных клеток. Несмотря на то, что эти клетки были описаны еще в 1868 г., глубокое изучение их морфологических и функциональных свойств связано с установлением их важных иммунологических функций в коже. Они относятся к макрофагально – моноцитарно - гистиоцитарной линии и играют центральную роль в инициации иммунного ответа [6]. Установлено, что эпидермис человека содержит более 10^9 К.Л., образующих сложную систему разветвлений внутри шиповатого слоя, благодаря большому количеству дендритных отростков. Это циркулирующие клетки с непродолжительным пребыванием в эпидермисе (примерно 3 нед.). Они покидают кожу через лимфатические сосуды и мигрируют в лимфатические узлы. Стимулом для этого служит действие фактора некроза опухоли (TNF α). Морфологической особенностью К.Л. являются содержащиеся в них гранулы Бирбека - трехслойные цитоплазматические образования. Индивидуальной чертой К.Л. является наличие на их мембране молекул CD1, считавшихся маркером незрелых кортикальных тимоцитов и CD4, характерной для Т-хелперов. Установлено, что покоящиеся К.Л. кожи активно воспринимают и обрабатывают антиген, но обладают слабой способностью представлять его Т-хелперам и вызывать их активацию, тогда как у пролиферирующих К.Л. (и, вероятно, у той формы дендритных клеток, которую приобретают К.Л. после поступления в лимфатический узел) соотношение активности противоположное. В связи с этим считают, что в эпидермисе К.Л. осуществляют связывание и обработку антигена, тогда как процедура представления антигенного пептида Т-хелперам осуществляется мигрировавшими К.Л. в лимфатическом узле.

В нормальном эпидермисе только К.Л. синтезируют и экспрессируют антигены, ассоциированные с иммунным ответом, а также Fc- и C3- рецепторы. К.Л. индуцируют антиген-специфическую активацию Т-клеток и способствуют генерации цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ). Благодаря антиген-представляющей способности эти клетки играют решающую роль в контактной сенсibilизации и иммунной защите от вирусов. К.Л. также необходимы в процессе отторжения кожного трансплантата.

Другими клетками костномозгового происхождения являются *гистиоциты* или тка-

невые макрофаги, которые действуют как первичная система защиты. Морфологически дифференцированный тканевой гистиоцит представляет собой отросчатую клетку с большим количеством микроворсинок, что обеспечивает высокую резорбтивную активность этих клеток и их способность к фагоцитозу. На поверхности тканевых гистиоцитов, как и всех макрофагов, имеются рецепторы к C3 и Fc – фрагменту IgG [7]. Некоторые авторы полагают, что в период иммунологической нагрузки может происходить фенотипическая трансформация макрофагов в КЛ. Таким образом, КЛ и гистиоциты составляют макрофагальную систему кожи, которая работает в тесном взаимодействии с эпителиальной тканью и лимфоцитами, осуществляя реализацию различных иммунологических реакций в коже [8].

Тучные клетки. Их число в нормальной коже довольно высокое (5000-9000 в 1 мм³ дермы). Они играют важную роль в аллергических реакциях и секреции сосудисто-активных веществ, в реакциях сосудов, в миграции Т-лимфоцитов, в осуществлении реакций гиперчувствительности немедленного типа [7, 9].

Лимфоциты. В отличие от лимфоидных органов иммунной системы организма и ряда периферических органов этой системы (кишечник, легочная ткань), где имеются обширные рассеянные лимфоидные очаги, в коже на всем ее протяжении не находят больших скоплений лимфоидной ткани. Опубликованы лишь единичные сообщения о наличии небольших скоплений лимфоцитов в участках кожи, переходных к слизистым оболочкам. Их рассматривают как врожденные иммунные центры.

Лимфоциты осуществляют свои функции в коже не как «фиксированная» ткань, а путем постоянной рециркуляции. Большая часть лимфоцитов в здоровой коже располагается в 2-3 ряда вокруг посткапиллярных венул поверхностного сосудистого сплетения и придатков кожи [9]. В интактном эпидермисе обнаруживают лишь незначительное количество лимфоцитов. Т- лимфоциты составляют 90% всех лимфоцитов кожи и располагаются преимущественно в эпидермисе и верхних слоях дермы, незначительная часть В-лимфоцитов встречается в средних и глубоких слоях дермы. Некоторые авторы вообще не находили В-лимфоцитов в нормальной коже [10].

Обнаружено, что лимфоциты в периваскулярных областях состоят почти из одинако-

вого количества хелперов и супрессоров и хелперно- супрессорный индекс равен 0,93-0,96. Большинство этих клеток находят активированными, о чем свидетельствует экспрессия на их поверхности иммуноассоциативных антигенов HLA-DR и рецепторов ИЛ-2 [11]. Внутриэпидермальные Т-лимфоциты относят преимущественно к супрессорно – цитотоксической субпопуляции. Предполагают, что лимфоциты, мигрирующие в эпидермис, выполняют функции, идентичные интраэпителиальным лимфоцитам ЖКТ. Существует популяция лимфоцитов, имеющих аффинитет к эпителию кишечника. Имеется также популяция с аффинитетом к легочной ткани.

По аналогии J. Streilein [2] впервые предположил, что существует популяция лимфоцитов с аффинитетом к коже. Впоследствии было предложено под этим определением понимать не только внутриэпидермальные лимфоциты и лимфоциты дермы, но и дренирующие лимфоциты, куда происходит постоянная миграция «антигенобозначенных» клеток.

При антигенной стимуляции кожи резко возрастает приток в нее лимфоцитов. Предполагают, что небольшое число антигенспецифических Т-лимфоцитов может оставаться в местах прежней сенсibilизации продолжительный период, являясь субстратом специфической иммунологической памяти [12]. Клинически это проявляется реакцией воспаления при аллергическом контактном дерматите, рецидивах фиксированных эритем.

Кератиноциты. Составляют основную часть эпидермальных клеток, чья первичная функция – продукция кератина, способны синтезировать и секретировать различные вещества, участвующие в реализации иммунного ответа. Во время воспаления кератиноциты начинают экспрессировать антигены HLA - DR и продуцируют цитокины, способствующие развитию и модуляции иммунных и воспалительных реакций, например эпидермально - клеточный фактор, активирующий тимоциты, которые позднее превращаются в ИЛ-1. Продуцирование ИЛ-1 усиливается при повреждении клеток (в ранах), действии ультрафиолета. Кератиноциты являются основными источником ИЛ-1 в коже. ИЛ-1 участвует в индукции пролиферации самих кератиноцитов, а также лимфоцитов и фибробластов, обуславливает другие формы межклеточной сигнализации.

В отличие от моноцитов и макрофагов человека, выделяющих в основном ИЛ-1 β , кератиноциты в большом количестве выделяют ИЛ-1 α . Они образуют также, особенно под влиянием глюкокортикоидов, антагонист ИЛ-1. Кератиноциты выделяют также цитокины, выполняющие роль гемопоэтинов- ИЛ-3, GM-CSF (фактор, ответственный за ранние этапы развития клеток гранулоцитарно-макрофагального ряда), и другие колониестимулирующие факторы. Кератиноциты продуцируют также ряд ростовых факторов, которые имеют лишь косвенное отношение к иммунным реакциям, но очень важны для обеспечения нормальных процессов клеточного размножения и созревания, физиологического обновления и регенерации эпидермиса. Таким образом, кератиноциты, формально не относящиеся к иммунной системе, способны экспрессировать иммунологически значимые мембранные молекулы и выделять цитокины, обуславливающие развитие воспаления и иммунных реакций в коже.

Представление антигенов

К.Л. являются антиген-представляющими клетками в коже. В эпидермисе человека это единственные клетки, экспрессирующие молекулы ГКГС класса II (HLA-DR). Т-клеточные рецепторы на антигенспецифических Т-клетках распознают антигены, представленные К.Л. только в ассоциации с HLA-DR- антигенами. Они предпочитают активировать хелперные Т-лимфоциты (ХТЛ) [13]. Малые дозы ультрафиолетовых лучей выборочно удаляют из кожи функционально активные К.Л. Особые клетки – клетки Гранштейна – более устойчивые к ультрафиолетовым лучам, участвуют в индукции Т-клеточной супрессии.

Связывание ХТЛ с К.Л. является первой стадией инициации иммунного ответа в коже. Активированные ХТЛ продуцируют интерферон- γ (ИФ- γ), который в свою очередь индуцирует кератиноциты, и они экспрессируют HLA-DR- антигены и продуцируют ИЛ-1, который активирует новые Т-клетки, что приводит к усилению иммунных реакций. ХТЛ мигрируют в дренирующие лимфатические узлы и пролиферируют под влиянием локально синтезируемого ИЛ-2. Антигенспецифические эффекторские клетки покидают лимфатические узлы и возвращаются в исходные участки повреждения [14].

Сеть цитокинов

Кожа содержит большое количество иммунорегуляторных медиаторов. Наиболее изучены метаболиты арахидоновой кислоты - лейкотриены и простагландины. Сейчас интерес представляют цитокины. Цитокины - это гетерогенная группа низкомолекулярных гликопротеинов, секретируемых клетками многих типов и выполняющих иммунорегуляторную функцию. Посредством связывания со специфическими рецепторами на клетках-мишенях они регулируют активацию, дифференцировку и пролиферацию иммунных и неиммунных клеток. Существуют сети цитокинов, которые действуют на функции клеток синергически или антагонистически. Эти регуляторные белки участвуют в опосредовании как воспалительных, так и иммунных реакций, а некоторые даже способны влиять на рост опухолей [15].

После повреждения кожи кератиноциты начинают синтезировать и секретировать цитокины. Первоначально считалось, что они синтезируются Т-клетками и макрофагами, затем выяснилось, что они продуцируются также структурными клетками кожи - фибробластами, кератиноцитами и эндотелиальными клетками. Цитокины связывают кератиноциты с лимфоцитами, фагоцитами и гранулоцитами и являются критическими элементами в ответе кожи на повреждение или инфекционно-вирусное поражение. Среди цитокинов есть как иммуностимулирующие, так и иммуносупрессорные факторы, а также агенты, способствующие пролиферации и дифференцировке Т-клеток и подавляющие Т-клеточные ответы [7, 9].

Из культуры эпидермальных клеток нормальной кожи был выделен полипептидный фактор, подобно тимопоэтину, продукту эпителиальных клеток тимуса, способствующий экспрессии Thy-1 маркеров на клеточных предшественниках, т.е. Т-лимфоцитарной дифференциации. Этот белок был назван эпидермальным тимопоэтиноподобным фактором (ЭТАФ). Его иммунологические свойства: способность индуцировать рост и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, стимулировать хемотаксис лейкоцитов в эпидермис. ЭТАФ стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов с помощью ИЛ-2 (фактора Т-клеточного роста). ЭТАФ обладает выраженными хемотаксическими свойствами как для нейтрофилов, так и для лимфоцитов. Установлен-

ное для ЭТАФ свойство вызывать хемотаксис лейкоцитов в эпидермисе является важным патогенетическим звеном пролиферативных заболеваний кожи, а способность этого цитокина стимулировать фибробласты - важный момент в патогенезе заболеваний соединительной ткани [16].

Как самостоятельный цитокин, продуцируемый эпидермальными клетками, выделен фактор, активирующий натуральные киллеры (ЭНКАФ). Он продуцируется не только нормальными кератиноцитами, но и множественными линиями злокачественных клеток. Его роль состоит в стимуляции натуральных киллеров, отвечающих за естественную цитотоксичность.

Получен также фактор активации гранулоцитов (эпидермальный гранулоцитактивирующий фактор), который стимулирует способность этих клеток к окислительным процессам в них.

Цитокины часто работают синергично и взаимодействуют с клетками и другими медиаторами для тонкой регуляции иммунного ответа. С помощью эпидермальных цитокинов регулируются хемотаксис в кожу иммунокомпетентных клеток, их кооперация, происходит дифференцировка части Т-лимфоцитов, индуцируется их пролиферация и цитотоксичность [7, 9].

Способность эпителия кожи оказывать влияние на дифференцировку и пролиферацию Т-лимфоцитов позволяет рассматривать кожу как орган, выполняющий некоторые функции, аналогичные функциям тимуса. Сходство эпидермальных клеток кожи и эпителия тимуса было доказано гистохимическими, энзимологическими методами, а также с помощью реакции иммунофлюоресценции. Общие гетероантигены обнаружены в базальных клетках эпидермиса и гормональном эпителии тимуса. В элементах поверхности телец Гассала найден антиген, характерный для клеток базального слоя эпидермиса, а в более глубоких слоях этих телец выявлены антигены, характерные для шиповатого, зернистого и роговых слоев. В экстрацеллюлярных структурах, расположенных между клетками телец Гассала, обнаружены компоненты, аналогичные в антигенном отношении компонентам межклеточных структур эпидермиса. Не случайно у бестимусных мышей отсутствует шерсть и имеется неполноценность эпидермиса.

Интерлейкины

Из 11 описанных интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 являются многофункциональными неспецифическими медиаторами, которые считаются ранними факторами защиты хозяина, синтезируемыми кератиноцитами и лимфоцитами после повреждения ряда клеток, в том числе и кератиноцитов.

ИЛ-1 существует в двух формах, синтезируется моноцитами/макрофагами и кератиноцитами в эпидермисе человека. ИЛ-1 α , связанный с мембраной кератиноцитов, участвует в представлении антигенов, а ИЛ-1 β секретируется кератиноцитами, поступает в циркуляцию и отвечает за влияние на системном уровне [17].

ИЛ-2 первоначально был назван Т-клеточным фактором роста, индуцирует пролиферацию зрелых активированных Т-клеток, экспрессирующих высокоаффинные рецепторы к нему, активирует ЦТЛ и естественные киллеры. Синтезируется зрелыми Т-клетками и предшественниками Т-клеток.

ИЛ-3 - мультиколониестимулирующий фактор, стимулирует в нанограммовых количествах рост всех видов гемопоэтических колоний и кератиноцитов. Синтезируется кератиноцитами. Способствует развитию раннего неспецифического защитного механизма против трансформированных клеток и патогенных микроорганизмов.

ИЛ-4 описан как В-клеточный стимулирующий фактор. Активирует В-клетки, индуцирует пролиферацию и экспрессию антигенов ГКГС класса II, Fc- рецепторов и синтез IgG и IgE. Может действовать как фактор роста для некоторых Т-клеток и тучных клеток. Влияет на фибробласты кожи человека, индуцирует снижение синтеза в них фактора В, модулирует воспалительные реакции, способствуя активации ХТЛ.

ИЛ-5 стимулирует синтез IgM, IgG, IgE, IgA В-лимфоцитами, пролиферацию и активность эозинофилов. Синтезируется лимфоцитами.

ИЛ-6 по биологическим свойствам сходен с ИЛ-1: активирует В-лимфоциты, значительно усиливает цитотоксическую активность ЕК - клеток, относится к основным медиаторам воспаления. Индуцирует продукцию ИЛ-2 мононуклеарными клетками, активируя таким образом и Т-клетки. Локализован во всех слоях эпидермиса с наиболее высокой экспрессией в базальном и надбазальном слоях. Активация ИЛ-6 происходит только после стимуляции эпидермальных клеток. Синтезируется в лимфоцитах и кератиноцитах [18].

ИЛ-7 является фактором роста для незрелых В-лимфоцитов, тимоцитов и некоторых Т-клеток. Синтезируется фибробластами и лимфоцитами.

ИЛ-8 продуцируется фибробластами и кератиноцитами. Активирует нейтрофилы и макрофаги, является хемотаксическим фактором для нейтрофилов и Т-клеток.

ИЛ-9 стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и тучных клеток.

ИЛ-10 подавляет продукцию ИЛ-2, ИЛ-3, ФНО α определенными субклассами Т - лимфоцитов.

ИЛ-11 описан недавно как лимфопоэтический и гемопоэтический цитокин, синтезируемый стромальными клетками [19].

Колонiestимулирующие факторы (гемопоэтические факторы роста). Продуцируются разными типами клеток (кератиноциты, лимфоциты и др.) и регулируют рост и дифференцировку клеток костного мозга. К ним относятся эритропоэтин, синтезируемый в почках и колониестимулирующие факторы, необходимые для формирования зрелых эритроцитов, мульти-КСФ, или ИЛ-3, Г-КСФ, М-КСФ, ГМ-КСФ.

ГМ-КСФ повышает продукцию цитокинов макрофагами, стимулирует рост кератиноцитов. М-КСФ активирует зрелые макрофаги. Ультрафиолетовое облучение способствует повышению синтеза ИЛ-1, который увеличивает продукцию ГМ-КСФ, что приводит к активации макрофагов [20].

Интерфероны. ИФ- α в основном синтезируется лейкоцитами и кератиноцитами. ИФ- β - фибробластами, кератиноцитами и эпителиальными лейкоцитами. ИФ- γ - лимфоцитами.

К многочисленным биологическим эффектам ИФ относятся контроль роста и дифференцировки клеток, активация моноцитов, лимфоцитов, естественных киллеров, модуляция продукции лимфокинов и экспрессия поверхностных клеточных рецепторов, регуляция гуморального и клеточного иммунного ответа. Большинство этих функций опосредуется всеми видами ИФ, но некоторые являются специфическими. Так ИФ- γ играет более важную и центральную роль в модуляции иммунного ответа, влияет на эпидермальные К.Л. и подавляет рост кератиноцитов.

Факторы роста. Эта группа состоит из нескольких медиаторов, которые первоначально считались только регуляторами клеточной пролиферации. В нее входят ЭФР, ФРФ, ТФР,

ФРН, ФРТ. Кроме контроля за ростом нормальных и злокачественных клеток, такие факторы роста как ФРФ, ТФР, ФРТ, являются важными модуляторами изменения клеточной поверхности и иммунорегуляции. ЭФР стимулирует рост эпидермиса, связывается со специфическими рецепторами.

ТФР- α имеет высокую структурную гомологию с ЭФР, поэтому может реагировать с рецепторами к ЭФР, которые постоянно экспрессируются на кератиноцитах при псориазе. ТФР- α является сильным стимулятором роста кератиноцитов, способствует их пролиферации и миграции и усиливает ангиогенез. Добавление ТФР- α в культуру кератиноцитов приводит к десятикратному увеличению скорости роста клеток. ЭФР имеется во всех жидкостях и в тромбоцитах, а ТФР- α синтезируется в коже.

Супрессорные факторы. Облучение ультрафиолетовыми лучами индуцирует синтез не только иммуностимулирующих цитокинов, но и иммуносупрессорных медиаторов - ЭКСФ и ингибиторов ИЛ-1 (анти-ИЛ-1).

ЭКСФ подавляет реакцию гиперчувствительности замедленного типа благодаря индукции антигенспецифических супрессорных клеток. Анти-ИЛ-1 блокирует функции естественного и рекомбинантного ИЛ-1 и, поступая в циркуляцию, вызывает иммуносупрессию. Иммуносупрессорные цитокины могут представлять собой важный механизм обратной регуляции избыточного количества ИЛ-1 через индукцию локальной и системной иммуносупрессии [20].

В реализации иммунных процессов в коже участвуют также мигрирующие в кожу клетки крови (моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы). Роль этих клеток в развитии иммунологических реакций в коже сходна с их иммунологическими функциями при развитии иммунного ответа в других органах.

Участие иммунной системы кожи в иммунном ответе

1. Механическое повреждение эпидермиса индуцирует выработку кератиноцитами цитокинов. Под влиянием бактериальных продуктов, проникших через поврежденный эпидермис, и их цитокинов происходит активация клеток Лангерганса (К.Л.) и усиление экспрессии Ia – молекул. К.Л. связывает антигены микробов и пептидные фрагменты антигенов появляются на поверхности этих клеток в комплексе с Ia – молекулой. Под

влиянием TNF активированные К.Л. покидают кожу и мигрируют в регионарный лимфатический узел [21].

2. Регионарный лимфоузел вовлекается в воспалительную реакцию на повреждение кожи и проникновение микробов. Это приводит к изменению режима рециркуляции лимфоцитов и задержке (рекрутированию) лимфоцитов, в частности CD 4+, несущих рецепторы (TCR), специфичные к поступившим антигенам. В результате взаимодействия TCR Т-хелперов с комплексом АГ-Ia на К.Л. при дополнительном действии ИЛ-1 и других цитокинов происходит активация Т-хелперов и их миграция из узла [22].

3. В воспаленном очаге кожи создаются условия для проникновения активированных CD4+ лимфоцитов через эндотелий сосудов. После преодоления сосудистого барьера CD4+ клетки мигрируют в эпидермис [23].

4. Активированные CD4+ клетки пролиферируют и выделяют цитокины. Это приводит к формированию гранулемы, ограничивающей инфицированный очаг. Кроме того, под влиянием CD4+ клеток и выделяемых ими цитокинов происходит дифференцировка CD8+ лимфоцитов, специфичных к антигенам микроорганизмов, в цитотоксические Т-лимфоциты, участвующие в разрушении инфицированных клеток [24].

Заключение

Таким образом, кожа является иммунным органом, содержащим высокоэффективный набор клеточных и гуморальных элементов. Это дает коже возможность осуществлять ряд важных для организма физиологических функций: распознавание антигенного материала и элиминацию его, внутимусную дифференцировку незрелых клеток в Т-лимфоциты, иммунологический надзор за опухолевыми клетками и другие.

Иммунная система кожи сочетает черты локальности функционирования и интегрированности в общую иммунную систему организма. В период покоя она имеет минимальный объем (кератиноциты в этом случае не функционируют как иммуноциты) и ее активность практически не проявляется. Любое нарушение целостности внешних границ организма приводит к активизации иммунной системы кожи, что приводит не только к устранению локальной агрессии, но и к формированию иммунологической памяти на уровне всего организма.

Поскольку кожа - это важное звено единой иммунной системы организма, она часто поражается при первичных и вторичных иммунодефицитных состояниях, является органом - мишенью в реакции трансплантат против хозяина. В то же время иммунологические структуры кожи позволяют ей осуществлять некоторые иммунопатологические процессы самостоятельно, *in situ*. К ним относятся прежде всего различные проявления контактной гиперчувствитель-

ности, фотодерматозы, а также лимфопролиферативные процессы кожи. Выраженная антигенная стимуляция кожи как барьерного органа, другие эндогенные и экзогенные факторы могут вызывать поломки в одном или ряде звеньев иммунной системы кожи, что приводит к многообразным иммунопатологическим проявлениям. В коже могут быть реализованы все типы иммунопатологических реакций и их сочетания, что можно наблюдать в течение различных дерматозов.

Литература

1. Катунина О.Р. Иммунная система кожи и ее роль в патогенезе псориаза. Вестник дерматологии и венерологии 2005; 1: 19-21.
2. Streinlein J W Skin - associated lymphoid tissue (SALT) : original and function. J. Invest .Dermatol. 1983; 80: 12-16.
3. Ярилин А.А. Кожа как часть иммунной системы. Бюллетень *Materia medica* М. 1994; 2: 7-36.
4. Исаков С.А., Макарова В.Г., Колобаев В.И. Биохимические и иммунологические реакции адаптации при хронических дерматозах. М. Медицина, 2004, 34-54.
5. Wolf K., Stingl G Cellular interaction and the skin : the epidermis as an immune organ. *Triangle* 1987; 26: 139-153 .
6. Thomas B. Fitzpatrick *Clinical dermatology*, 1999: 318-376.
7. Скрипкин Ю.К., Лезвинская Е.М. Кожа - орган иммунной системы. Вестник дерматологии 1989; 10: 14-18.
8. Махнева Н.В. Выделительная функция кожи по отношению к иммунным комплексам. Вестник дерматологии и венерологии 2002; 4: 4-9.
9. Сергеев Ю.В. Атопический дерматит М., 2002, 23-31.
10. Ibe A., Kilgus O. Fetal skin - a site of dendritic epidermal T cell development. *J. Immunol.* 1992; 149: 1694-1701.
11. Abo T. Extrathymic differentiation of T lymphocytes and its biological function. *Biom.Res.* 1992; 13: 1-39.
12. Эдельсон Р.Л., Финк Д.М. Иммунологическая функция кожи. В мире науки 1985; 8: 16-24.
13. Кормейн Р.Х., Асгар С.С. Иммунология и болезни кожи. М. Медицина, 1983, 256.
14. Shimizu Y., Newman W. Shaw S. Lymphocyte interaction with endothelial cells. *Immunol.Today* 1992; 13: 106-112.
15. Friedman R.M. Immunophysiology -the role of cells and cytokines in immunity and inflammation. Eds J.J. Openheim -New York, 1990: 210-225.
16. Togami H. Immunological aspects of psoriasis. Sixth International Psoriasis Symposium -Book of Abstracts. Chicago, 1994: 196.
17. Kovacs E. Fibrogenic cytokines - the role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immunol.Today* 1991; 12: 17-23.
18. Мазина Н.М., Владимиров В.В., Курьянова О.Н., Москаленко М.Б. Актуальные вопросы иммунологии в дерматологии. Вестник дерматологии и венерологии 1993; 2: 20-25.
19. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. и др. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях. *Иммунология* 1992; 6: 51-62.
20. Зимица И.В. , Лопухин Ю.М. , Арион В.Я. Кожа как иммунный орган: клеточные элементы и цитокины. *Иммунология* 1994; 1: 8-12.
21. Cumberbath V., Kimber I Dermal tumor necrosis factor induces dendritic cell migration to draining lymph. nodes, and possibly provides one stimulus for Langerhans cell migration. *Immunology* 1992; 75: 257-263.
22. Shuler G., Steinman R.M. Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro. *J. Exp. Med.* 1985; 161: 526-532.
23. Bos J. D., Kapsenberg M.L. The skin immune system . Its cellular constituents and their interactions. *Immunol . Today* 1986; 7: 235-240.
24. Inaba K., Shuler G., Witmer M.D., Steinman R.M. The immunologic properties of unprimed and sensitized T lymphocytes. *J. Exp. Med.* 1986; 164: 257-263.
25. Скрипкин Ю.К., Федоров С.М., Адо В.А. и др. Атопический синдром. Вестник дерматологии 1995; 2: 17-19.