

# Иммунная система и регенеративный потенциал КОЖИ

**А.В. Цепколенко**

Институт пластической хирургии «Виртус»

## Резюме

Представлен обзор литературы, посвященный иммунной системе кожи. Иммунная система кожи может быть подразделена на два тесно взаимодействующих между собой отдела: дермальный и эпидермальный. Дермальный отдел представлен фибробластами, дендритными клетками, макрофагами, тучными клетками, НК-клетками, нейтрофилами, базофилами, эозинофилами,  $\alpha\beta$ -лимфоцитами и В-клетками. В иммунных реакциях участвуют также эндотелиальные клетки и тромбоциты. Иммунологические функции в эпидермальном отделе выполняют кератиноциты, дендритные клетки, НКТ-клетки,  $\gamma\delta$ -клетки и  $\alpha\beta$ -клетки ( $CD4^+$  и  $CD8^+$ ). Кератиноциты создают уникальное микроокружение для клеток собственно иммунной системы, способствуя иммунологическому распознаванию и клеточной дифференцировке. Т-лимфоциты проявляют специфическую тропность к эпидермису и дренирующим лимфоузлам. Имеющееся разнообразие клеток позволяет реагировать на патогены интегральными механизмами врожденного и адаптивного иммунитета. Все клетки иммунной системы кожи в определенной последовательности участвуют в репаративной регенерации на основе иммунокооперативных, поликлеточных и мультистволовых взаимодействий.

**Ключевые слова:** кожа, иммунная система, регенерация.

В процессе эволюции многоклеточных организмов перманентно развивались структуры их отграничения от окружающей среды. Однако, поскольку полное отделение несовместимо с жизнедеятельностью, в результате компромисса сформировались барьерные ткани, которые, хотя и не могут обеспечить защиту исключительно механическим путем, осуществляют эту функцию активно путем удаления какого-то количества все же пенетрирующих чужеродных молекул. Для этого в барьерных тканях возникла как бы своя иммунная система, и кожа стала выполнять две кардинальные функции: отграничение от внешней среды, а также распознавание и удаление чужеродного материала

Первым концепцию лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей (SALT – skin associated lymphoid tissue), сформулировал J. Streilin, который объединил этим понятием антигенпрезентирующие клетки (АПК) эпидермиса, Т-клетки, тропные к эпидермису, кератиноциты и регионарные дренирующие лимфоузлы [101].

С позиций иммунологии кожу в настоящее время рассматривают как диффузное лимфоэпителиальное образование, обеспечивающее клеткам иммунной системы оптимальное микроокружение и условия для

реализации быстрого иммунного ответа. Большая роль в концепции отводится специфическому участию покровного эпителия в формировании так называемого иммунорегуляторного микроокружения, принимающего участие в существенном структурировании иммунной системы кожи по определенным компартментам.

Эпидермис представляет собой постоянно обновляющуюся за счет эпителиальных стволовых клеток ткань, формирующую прочный, однако не идеальный внешний барьер, сравнимый более с биологическим фильтром и ни в коем случае – со стеной. Даже вне патологических воздействий на коже перманентно, естественно, с использованием ее структурных и метаболических возможностей, существует микробиота, включающая условнопатогенные и патогенные микроорганизмы, стремящиеся к наиболее выгодному для себя обустройству и захвату новых территорий. Иммунная система и выступает на этом направлении фактором сдерживания. В условиях микробной агрессии ее роль сильно возрастает [34, 55].

Инфекционные и стрессовые факторы активируют кератиноциты и собственно иммуноциты,

и в результате напряжения цитокиновой сети и реализации внутриклеточных сигнальных процессов усиливается темп пролиферации и миграции различных типов клеток, усиливается экспрессия молекул МНС и рецепторов цитокинов различных групп, которые активируют провоспалительные реакции, фагоцитоз и привлекают к участию в процессе разнообразные иммунокомпетентные клетки, формируя ткань, способную инициировать различные типы врожденного и адаптивного иммунного ответа.

Изложенные представления отражены в одном из последних определений иммунитета, которое и не могло бы сложиться без осознания роли барьерных тканей. Иммунитет – это способность многоклеточных организмов поддерживать постоянство своего макромолекулярного состава путем удаления чужеродных молекул, что обеспечивает устойчивость к инфекционным агентам и резистентность к опухолям [21].

Таким образом, прежде всего для формирования иммунной защиты организма необходимо его отграничение от внешней среды. Во-вторых, для удаления все же проникающих через барьер агрессивных факторов, что неминуемо, необходимо создание и функционирование системы, распознающей и элиминирующей патогены, то есть иммунной системы.

Кожа как раз и удовлетворяет таким эволюционным требованиям. Благодаря плотному и прочному слою ороговевающего эпителия она представляет собой в норме трудно преодолимое препятствие. Тем не менее, в коже имеются постоянно эффективно функционирующие иммунные механизмы, так что она считается одним из главных органов интегральной системы иммунитета.

Собственно иммунная система кожи организована весьма оригинально, и в ней условно можно выделить два компартмента: эпидермальный, выделенный J. Streilein [101], и собственно дермальный с подкожной жировой клетчаткой, которые функционируют в тесной связи между собой и с иммунной системой целостного организма. В обоих присутствуют клетки врожденного и адаптивного иммунитета с хорошо отстроенными связями между ними.

### Отдел собственно дермы

Клетки иммунной системы кожи имеют костномозговое происхождение и переселяются в нее гематогенным путем. Различные популяции и субпопуляции  $\alpha\beta$ T-лимфоцитов и В-лимфоцитов собственно дермы по количеству и доле вкладу близки наблюдаемому в периферической крови содержанию, что свидетельствует о практически беспрепятственном включении отдела в общую систему рециркуляции. В дерме присутствуют также фибробласты, дендритные клетки, макрофаги, гранулоциты, главным образом нейтрофилы, некоторое количество эозинофилов, тучные клетки и базофилы, натуральные киллерные клетки (НК) и натуральные киллерные Т-клетки (НКТ), принадлежащие все вместе к природному иммунитету.

Все клетки упомянутых типов, за исключением классических Т- и В-лимфоцитов, различают пенетрирующую микрофлору по образам патогенности PAMP (pathogen-associated molecular patterns), а собственные стрессорные молекулы, сигнализирующие об эндогенной опасности, – по образам опасности: DAMP (danger-associated molecular patterns). Комплементарными являются распознающие патогены рецепторы PRR (pathogen-recognizing receptors), в основном мембранные толл-подобные рецепторы (TLR; toll-like receptors) и цитозольные NLR (NOD-like receptors), экспрессирующиеся к моменту рождения в готовом, не требующем реаранжировки виде, почему все эти клетки и относят к системе врожденного иммунитета. Все клетки экспрессируют МНС-I, а при активации – и МНС-II, рецепторы к хемокинам и цитокинам и сами цитокины, комплементу, интегрини и другие молекулы [38, 67, 106].

Однако по составу рецепторов, количеству и способности к синтезу определенных биологически активных молекул различные типы клеток существенно отличаются. Не претендуя на подробную характеристику свойств всех типов кожных иммунных клеток, представим лишь некоторые их характеристики, оттеняющие, по нашему мнению, важность функционирования того или иного типа клеточных элементов в иммунной системе кожи.

### Фибробласты

Фибробласты – основные клетки соединительной ткани. Синтезируя молекулы межклеточного матрикса, они создают структурный каркас и микроокружение для нуждающихся в поддержке клеточных элементов кожи (табл. 1) [3]. Современная история

Таблица Компоненты внеклеточного матрикса, синтезируемые дермальными фибробластами человека [3]	
Класс веществ	Основные представители
Коллаген	Коллагены I, III, IV, V, VI, VII типов
Гликопротеины	Фибронектин, фибриллин, тромбоспондин, ламинин, тенасцин
Гликозаминогликаны Протеогликаны	Гиалуроновая кислота, гепарансульфат, хондроитинсульфат, версикан, декорин
Белки, модифицирующие матрикс	Матриксные металлопротеиназы, тканевой ингибитор металлопротеиназ
Цитокины	IL-1, -6, -10, TNF- $\alpha$
Факторы роста	TGF- $\beta$ , CSF-1, GM-CSF, PDGF, bFGF, IGF-1,2, NGF, KGF, HGF, SCF, VEGF
Хемокины	IL-8, MCP-1, GRO-1, MIP-1,2, RANTES, ENA-78
Медиаторы воспаления	Фосфолипаза-A2, PGE2, простаглицлин, HETE, PAF, NO

этих клеток начинается, пожалуй, с момента открытия А.Я. Фриденштейном способности клеток с фибробластоподобной морфологией к образованию клеточных колоний, что свидетельствовало об их мультипотентности [49]. Изучение этих клеток привело к созданию учения о кроветворном микроокружении [15].

В дальнейшем были определены критерии гемопоэз-индуцирующих мультипотентных стромальных клеток (МСК): фибробластоподобная морфология, адгезивность, определенный в целом фенотип (CD44, CD73, CD90, CD105, CD271) и способность к мультилинейной дифференцировке. В специальных средах *in vitro* МСК облигатно дифференцируются по трем направлениям: остео-, хондро- и адипогенному [83]. Причем лимфоидные клетки могут потенцировать этот процесс, эффективность которого зависит от наличия у взаимодействующих клеток мембранного сродства [9]. Отмеченные свойства присущи и дермальным МСК [41].

Оказалось также, что МСК обладают способностью к контактному взаимодействию с лимфоцитами, что *in vitro* проявляется образованием фибробласто-лимфоцитарных розеток (ФЛР) [8]. Они составляют основу кроветворного костномозгового микроокружения, так называемых ниш гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [5] и участвуют в создании внутритимусного микроокружения, что обеспечивает становление иммунной системы в целом, во многом благодаря способности МСК продуцировать большое количество цитокинов. Во многом МСК кожи сходны с костномозговыми, но часто они проявляют и особые свойства [40]. На периферии МСК оказывают преимущественно антипролиферативное, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие [76].

Функции МСК в значительной мере обусловлены наличием нескольких толл-рецепторов [107]. МСК усиливают фагоцитоз макрофагами [85], но нарушают дифференцировку классических моноцитов в активированные [43]. Они редуцируют воспаление и в то же время усиливают темп элиминации бактерий, улучшают выживаемость при сепсисе [81] и способствуют переходу провоспалительных макрофагов М1 в противовоспалительные М2 [59]. МСК также индуцируют дифференцировку Т-регуляторных клеток [29], созревание и дифференцировку дендритных клеток [48], однако могут угнетать их миграцию [44].

Изложенные данные свидетельствуют о большой и преимущественно положительной роли, которую МСК (фибробласты) играют в коже и, в частности, в функционировании дермального отдела ее иммунной системы.

#### Дендритные клетки

Общие свойства дендритных клеток (ДК) – отросчатая древовидная морфология, высокая экспрессия МНС-I и МНС-II, выраженная активность продукции цитокинов, способность захватывать, процессировать и представлять антиген. По этим свойствам

они во много раз превосходят макрофаги [68]. В крови присутствует на промежуточных стадиях развития до 0,5 %. ДК обладают выраженным мембранным сродством к лимфоцитам, образуя с ними розеткообразные ассоциации *in situ* [71].

**Дермальные ДК.** Миелоидные дермальные ДК могут существовать в незрелом состоянии и экспрессировать различные PRR. После созревания они приобретают вуалевидную форму и мигрируют в дренирующие кожу лимфатические узлы, где уже в паракортикальной зоне называются интердигитальными, так как между их пальцами располагаются Т-лимфоциты. Здесь они могут представлять антиген [46] и участвовать в реализации врожденного иммунитета путем секреции цитокинов и хемокинов [86], а также усиливать регенерацию [84].

**Плазматоидные ДК.** В крови они похожи на плазматические клетки и относятся к лимфоидному ряду. Эти клетки составляют большую часть незрелых ДК в циркуляции, но определенное количество их находится и в дерме. И здесь ДК отличаются выдающейся функциональной способностью: они характеризуются продукцией огромного количества, в 10 000 раз большего, чем могут произвести другие клетки, ИФН I типа во время вирусной инфекции [58].

#### Моноциты и макрофаги

Мононуклеарную фагоцитирующую систему составляют моноциты и макрофаги. Последние представлены в тканях, моноциты – в циркуляции. Благодаря огромному разнообразию TLRs мононуклеары распознают практически все основные группы PAMP. Благодаря наличию рецепторов для Fc-фрагмента иммуноглобулинов и рецепторов для комплемента облегчается фагоцитоз клетками опсонизированных патогенов. Макрофаги играют большую роль и в формировании адаптивного иммунитета. Они поглощают, процессируют антиген и представляют его в составе комплекса с молекулами МНС-I и МНС-II CD8+- и CD4+-лимфоцитами соответственно [88].

Резидентные макрофаги возникают в результате конститутивной миграции моноцитов из крови. Воспалительные макрофаги М1 образуются при экстренной миграции в очаг воспаления [103]. Они обладают высокой фагоцитирующей и бактерицидной активностью и выделяют широкий спектр цитокинов и других гуморальных факторов, участвующих в воспалении. Эти свойства позволяют макрофагам функционировать в качестве эффекторных клеток естественного иммунитета. Классически активированные макрофаги I типа продуцируют провоспалительные цитокины, что способствует представлению антигена, фагоцитозу и производству факторов роста, способствующих репарации ран. Альтернативно активированные макрофаги II типа продуцируют противовоспалительные цитокины, особенно IL-10, и индуцируют Т-клетки-хелперы Th2-типа [51].

**Нейтрофилы**

Нейтрофилы – одни из главных фагоцитирующих клеток. Важно, что они мигрируют из крови в очаг воспаления значительно быстрее моноцитов и первыми выполняют защитную функцию, эффективную еще и потому, что в течение секунд в нейтрофилах развивается метаболический «кислородный взрыв». Важно отметить, что привлечение нейтрофилов к очагу воспаления в коже поначалу в основном осуществляется хемокинами из активированных кератиноцитов [23] и тромбоцитов. Образы патогенности нейтрофилы распознают толл-подобными рецепторами TLR -1, -2, -10.

Рецепторы, определяющие развитие, миграцию и активацию нейтрофилов – это рецепторы для G-CSF, IL-17 и IL-23, основного хемотаксического фактора – IL-8 (CXCR1, CXCR2) и рецепторы очень важного для иммунной системы кожи хемокина, определяющего связь нейтрофилов с тканями – CXCL12 (SDF1), (CXCR4). В гранулах нейтрофилов содержатся несколько десятков ферментов, обеспечивающих проникновение в ткань и разрушение объектов в фагосомах [57, 105].

**Эозинофилы**

В дерме присутствуют также эозинофилы, хорошо известные как маркеры аллергии. Толл-подобные рецепторы эозинофилов включают TLR-1, -4, -7 и -10. Главная роль эозинофилов в защите организма состоит в осуществлении внеклеточного цитолиза многоклеточных паразитов особыми белковыми молекулами. Это главный щелочной белок (MBP – major basic protein), эозинофильный катионный белок (ECP – eosinophil cationic protein), эозинофильная пероксидаза (EPO – eosinophilic peroxidase) и эозинофильный нейротоксин (EDN – eosinophil-derived neurotoxin). ECP и EDN обладают противовирусным действием. Через активацию тучных клеток и базофилов эозинофилы осуществляют регуляторное действие. Однако некоторые белки повреждают нормальные тканевые клетки [45, 72].

**Базофилы и тучные клетки**

Большую роль в развитии провоспалительных реакций и защите от многоклеточных паразитов осуществляют также базофилы и тканевые тучные клетки, экспрессирующие TLR-2, -3 и -4 [89, 98]. Они живут месяцы и годы, сохраняя способность к делению. Причем тучные клетки реагируют немедленно, путем дегрануляции, выделяя гистамин, серотонин, гепарин и ряд ферментов, формируя очаг воспаления. Они являются также основными эффекторными клетками гиперчувствительности немедленного типа. Тучные клетки оказывают регулирующее действие на дендритные клетки, вызывая их созревание и миграцию. Мастоциты выделяют ряд ростовых факторов (сосудистый, фибробластов, нервов) [6]. Они имеют выраженное мембранное сродство к лимфоцитам, *in vitro* проявляющееся образованием мастолимфоцитарных розеток (МЛР) [7]. При активации тучные клетки приобретают способность к презентации антигена [31, 61].

**НК-лимфоциты**

Это естественные киллерные клетки, по морфологии являются большими гранулосодержащими лимфоцитами, лишены маркеров Т- и В-лимфоцитов. НК-клетки направлены против опухолевых и инфицированных вирусами клеток, осуществляя контактный цитолиз и продуцируя ряд цитокинов, в первую очередь ИФН. Клетки экспрессируют несколько видов TLR. Имеются также рецепторы, реагирующие с молекулами, экспрессирующимися на погибших и стрессированных клетках (NKG2D-MYC), что делает возможным их непосредственное участие в процессах регенерации. При воспалении НК-клетки привлекаются в кожу посредством экспрессии рецепторов хемокинов, соответствующих лигандам кератиноцитов [28, 35].

**НКТ-лимфоциты**

НКТ-лимфоциты относят к клеткам врожденного иммунитета, хотя они развиваются в тимусе и несут Т-клеточный рецептор (TCR). Типичные молекулы НК-клеток (NK1.1, NKR-P1, CD56, CD16, KIR, NKG2D) появляются на мембране только на периферии. В отличие от Т-клеток, НКТ-лимфоциты в контексте с антигенпрезентирующей молекулой CD1d (подобной MHC класса I) распознают гликолипидные антигены [53]. Среди лимфоцитов крови содержится только около 1 % НКТ, а в дерму попадает еще меньше. Однако ценность этих клеток велика, и в первую очередь потому, что помимо цитотоксической функции они являются практически единственным источником цитокинов, особенно  $\gamma$ ИФН, в развитии начального этапа реакции на проникновение патогенов [74]. К тому же они могут выполнять регуляторную функцию, ограничивая аутоагрессию и уменьшая интенсивность иммунологических реакций.

**Тромбоциты**

В настоящее время функционирование этих клеток открылось с принципиально новой, неожиданной стороны. Оказалось, что тромбоциты принимают активное участие в индукции воспаления, регенерации и формировании иммунологических реакций (содержат TLR-2, -4, -7 и -9) [91]. Они производят множество ростовых факторов и других биологически активных субстанций. Имеются данные о том, что в гранулах тромбоцитов содержится 827 протеинов [33], секреция которых обеспечивает перекрестное взаимодействие тромбоцитов со множеством иммунных и стромальных клеток. Так, через Р-селектин, экспрессируемый на поверхности тромбоцитов, и его взаимодействие со своим лигандом (P-selectin glycoprotein ligand 1, PSG-L-1) тромбоциты активируют нейтрофилы и моноциты [109]. Большое влияние на нейтрофилы, моноциты, макрофаги и эндотелиальные клетки оказывают происходящие из гранул хемокины: CXCL4, CXCL7,  $\beta$ -тромбоглобулин, NAP (neutrophil activating peptide), CCL3 (Macrophage inhibitory protein-1 $\alpha$ , MIP 1a), CCL5 (RANTES) и CXCL1 (GRO $\alpha$ ), CXCL5 [90]. Активное противомикробное действие оказывают thrombocidin 1 и 2,

а ростовые факторы PDGF, TGF- $\beta$ , EGF и VEGF обладают выраженным ангиогенным и репаративным действием [56]. Эффективное рекрутирование тромбоцитов необходимо для заживления ран [26].

Тромбоциты и лимфоциты могут взаимодействовать контактно, что *in vitro* проявляется лимфоцитарно-тромбоцитарным розеткообразованием. При иммунопатологии степень такой адгезивной связи существенно изменяется, что используется как тест в клинической иммунологии [2]. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы находит все более широкое применение в клинике для заживления ран [13] и регенерации тканей опорно-двигательного аппарата при травмах и их осложнениях [4]. Введение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы с успехом используется в дерматологии и косметологии, акушерстве и гинекологии при заболеваниях шейки матки, лейкоплакии, эндоцервиците, эрозии шейки матки, краурозе вульвы [12, 16–20].

#### Эпителиальные и эндотелиальные клетки

При воздействии на ткань патогенов и продуктов активированных клеток естественного иммунитета, прежде всего провоспалительных цитокинов, иммунологические функции начинают выполнять и «непрофессиональные» клетки иммунной системы: эндотелиальные и эпителиальные клетки кожи, так как на них присутствуют распознающие PAMP структуры и рецепторы для провоспалительных цитокинов. В этих условиях отмеченные клетки приобретают черты клеток естественного иммунитета: экспрессируют молекулы адгезии, рецепторы для комплемента и Fc $\gamma$ -рецепторы, молекулы МНС-II и костимулирующие (CD40, CD80, CD86), секретируют провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ). И хотя перечисленные свойства у «непрофессиональных» клеток проявляются существенно слабее, чем, скажем, у макрофагов, этого оказывается достаточно, чтобы они выполняли роль АПК для клеток памяти, а  $\alpha\beta$ T- и B-лимфоциты кожи представлены в основном именно этими клетками [96].

#### Эпидермальный отдел

Эпидермальный отдел отмечен рядом характерных черт и занимает обособленное место. Пропуск клеток в этот компартмент обусловлен наличием на их плазматической мембране молекул адгезии, взаимодействующих с комплементарными структурами кератиноцитов. Большую роль играют также клеточные рецепторы хемокинов, секретируемых кератиноцитами. Последние, по-видимому, в значительной мере придают специфику коже в целом как органу иммунной системы. Эпидермальный отдел составлен из кератиноцитов, клеток Лангерганса,  $\beta$ T- и  $\alpha\beta$ T-лимфоцитов, среди которых в сопоставимом количестве имеются CD4 $^{+}$ - и CD8 $^{+}$ -лимфоциты со значительным преобладанием клеток памяти. T-лимфоциты составляют 90 % лимфоцитов в эпидермисе.

#### Кератиноциты

Кератиноциты можно по праву отнести к врожденному иммунитету, поскольку, занимая стратегическое положение первого барьера на пути патогенов, они экспрессируют несколько видов PPR, включая толл-рецепторы. Через них в основном и происходит активация клеток с продукцией провоспалительных цитокинов, хемокинов и антимикробных пептидов:  $\beta$ -дефензинов и каталицидов. Сильная активация TLR кератиноцитов приводит к синтезу ИФН I типа и поляризации Th1-реакций [88]. Кератиноциты конститутивно синтезируют многочисленные хемокины и цитокины, создающие широкий диапазон иммунобиологических эффектов.

Кератиноциты продуцируют IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  [1], IL-3 [69], IL-4 [78], IL-6 [64], IL-7 [73], IL-8 [93], IL-10 [112], IL-12 [62], IL-15 [63], IL-16 [36], IL-18 [425], IL-20 [97], ИФН- $\gamma$ , ИФН- $\beta$ , ИФН- $\gamma$  [14], TNF- $\alpha$  [75], TGF- $\beta$ , CXCL1 и CXCL8, а также  $\beta$ -дефензины и каталицидины [96].

#### Клетки Лангерганса

В тесном контакте с эпидермисом находятся клетки еще одного типа – отростчатые клетки Лангерганса (КЛ), относящиеся к миелоидному ряду (по гистологической классификации – белые отростчатые эпидермоциты). Впервые они были идентифицированы по их характерной органелле, грануле Birbeck [27]. КЛ рассеяны по всему эпидермису, где они получают возможность осуществлять надзор за проникающими эпидермис субстанциями внешней среды. КЛ идентифицируют главным образом по экспрессии лангерина (CD207) и CD1a [60]. Лангерин является рецептором, распознающим маннозиллированные лиганды на поверхности широкого спектра PAMP. При воздействии антигена происходит экзоцитоз его в комплексе с рецептором с последующим перемещением CD1a и лангерина к грануле Birbeck, где начинается процессинг антигена. Презентация антигена является основной функцией ДК, по эффективности которой они значительно превосходят другие, включая макрофаги.

Эпидермальные КЛ имеют некоторые уникальные свойства. Они экспрессируют специфические протеиназы, в том числе металлопротеиназы (MMPs), позволяющие им проникать сквозь базальную мембрану и попадать в лимфатические пути. Экспрессия MMP-8 КЛ угнетается TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , а миграция КЛ может предотвращаться ингибиторами MMP и антителами к MMP-9 и MMP-2 [35, 39].

#### $\gamma\delta$ T-клетки

В эпидермисе функционирует особая субпопуляция лимфоцитов –  $\gamma\delta$ T-клетки, имеющие TCR, включающий  $\gamma$ - и  $\delta$ -цепи. В основном эти клетки генерируются тимусом в эмбриональный период, а затем часть их развивается вне этого органа и самоподдерживается на периферии. После рождения  $\gamma\delta$ T-клетки в тимусе составляют 1 % от тимоцитов, а в периферической крови человека их содержание достигает 5 %. Избирательным

местом пребывания  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов являются барьерные ткани, в частности эпидермис.

У мышей миграция этих клеток из тимуса в эпидермис начинается уже на 14-й день эмбриогенеза. Возможно, отсутствие вастинг-синдрома после неонатальной тимэктомии обусловлено хотя бы частично уже выселившимися на периферию  $\gamma\delta$ T-лимфоцитами. Тропность клеток к эпидермису не зависит от видовой принадлежности. Однако видовые особенности  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов все же существуют. Так, эти клетки в эпидермисе мышей приобретают дендритную морфологию (дендритные  $\gamma\delta$ T-клетки). Эпидермальная локализация  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов обусловлена в основном экспрессией ими хемокиновых рецепторов, адекватных синтезируемым кератиноцитами хемокинам. Более 80 % клеток экспрессируют также CCR5, благодаря чему они мигрируют в очаг воспаления [47].

$\gamma\delta$ T-клеточный рецептор имеет узкий антигенраспознающий репертуар, зато клетки обладают способностью узнавать и реагировать на антиген без участия молекул главного комплекса гистосовместимости и костимулирующих молекул [77]. Вследствие наличия TLR-1 и TLR-3 клетки распознают PAMP. При воспалении происходит усиление экспрессии NLR-4.  $\gamma\delta$ T-лимфоциты могут укреплять антиинфекционную резистентность, являясь одним из основных типов клеток, эффективно продуцирующих IL-17 [90]. Вместе с тем,  $\gamma\delta$ T-лимфоциты понижают активность клеток-эффекторов ГЗТ и продукцию ими ИФН- $\gamma$ , а также угнетают активность  $\alpha\beta$ -лимфоцитов в аллергических реакциях немедленного типа [79].  $\gamma\delta$ T-лимфоциты активируют ДК, которые побуждают их к созреванию и продукции цитокинов [94].

Благодаря наличию NKG2D и NKG2 CD94  $\gamma\delta$ T-лимфоциты узнают и стрессовые молекулы, после чего они локально синтезируют хемокины, цитокины, ростовые факторы и цитотоксические эффекторные молекулы, которые регулируют кожное воспаление, клеточную цитотоксичность и заживление ран [77].

$\gamma\delta$ T-лимфоциты взаимодействуют с кератиноцитами, поддерживая их выживаемость и функциональную активность; способствуют регенерации эпидермиса при его повреждении [99]. Они одними из первых реагируют на травму кожи [37], в течение минут изменяют свою морфологию, экспрессируют активационные маркеры (CD69) и продуцируют хемокины, привлекая в матрикс клетки воспаления. Во многом реакция обеспечивается секретруемыми для кератиноцитов митогенами и последующим ответом эпителиальных клеток экспрессией лиганда для  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов [66]. Важными факторами, стимулирующими регенерацию эпителия, являются продуцируемые  $\gamma\delta$ T-лимфоцитами ростовые факторы кератиноцитов – KGF-1, KGF-2 и IRT-1 (инсулиноподобный фактор роста) [22]. О большом значении для регенерации кожи  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов свидетельствуют и данные о том, что выделенные из долго

заживающих ран эти клетки были анергичными и не могли продуцировать IGF-1.

### **$\alpha\beta$ T-лимфоциты**

$\alpha\beta$ T-лимфоциты приходят в эпидермальную часть из циркулирующей крови благодаря привлечению синтезируемым кератиноцитами хемокинам (СТАСК) и межклеточному взаимодействию на основе адгезивной реакции селектинов и интегринов с эндотелиальными рецепторами, соответственно, CD34, Gly-CAM, ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 и MadCAM-1 [30]. Тропность классических T-лимфоцитов к эпидермису в значительной мере определяется экспрессией ими так называемого антигена кожных лимфоцитов CLA (Cutaneous lymphocyte antigen) [50]. Практически все  $\alpha\beta$ T-лимфоциты принадлежат к клеткам памяти [110].

### **Различные типы клеток иммунной системы в процессе репарации кожи**

В репаративной регенерации принимают участие все клетки иммунной системы кожи, меняясь главными ролями в разных фазах процесса.

Вслед за повреждением кожи развивается воспалительная реакция. Одними из первых синтез и продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и др.), хемокинов, рецепторов и адгезивных молекул осуществляют кератиноциты, затем подключаются тромбоциты, эндотелиальные, тучные и NKT-клетки [80]. В течение первых суток хемокины привлекают в рану большое количество очищающих ее нейтрофилов [111], которые, в свою очередь, через некоторое время сменяются фагоцитирующими их провоспалительными M1-макрофагами [25]. Разрешение воспаления связано с действием противовоспалительных цитокинов, синтезируемых появляющимися M2-макрофагами [52], тучными клетками, TH2 и Трег. В этом же направлении действуют  $\gamma\delta$ T-лимфоциты, секретировав к тому же факторы поддержки и стимуляции кератиноцитов (инсулиноподобный фактор IRF-1 и факторы роста KGF-1 и KGF-2).

Постепенно процесс переходит в фазу пролиферации со стимуляцией деятельности фибробластов [70, 95] и эпителиальных стволовых клеток [24]. Фибробласты играют одну из главных ролей в заживлении кожных ран. Причем к раневой поверхности клетки привлекаются освобожденными из тромбоцитов ростовыми факторами (platelet-derived growth factors). Однако в этих условиях фибробласты пролиферируют и синтезируют матриксные молекулы недостаточно эффективно. Между тем, показано, что в присутствии иммунокомпетентных клеток активность фибробластов значительно усиливается [102]. В это же время происходит костномозговая клеточная мобилизация с участием ГСК, МСК и эндотелиальных предшественников [87]. Под влиянием хемокинов стволовые клетки мигрируют в очаг, дифференцируются и пролиферируют вместе с резидентными элементами [10, 65]. Идет

эффективный ангиогенез, формирование грануляций и эпителизация. При условии поступления достаточного количества МСК, эндотелиальных предшественников и ЭСК происходит эффективное ремоделирование. Важное значение при этом имеют клетки, синтезирующие металлопротеиназы и молекулы внеклеточного матрикса.

Имеются убедительные данные о большом влиянии на репарацию нейроэндокринных регуляторных влияний. Так, показано, что кератиноциты и иммунные клетки способны секретировать *de novo* стероидные гормоны [100], возможно, лимитирующие воспалительную фазу, а также катехоламины [54] и ацетилхолин. Противовоспалительное действие оказывает также парасимпатическая нервная система, влияющая на рецепторы к ацетилхолину (nAChR), находящиеся на мембранах иммунокомпетентных клеток [92, 108]. Через эти рецепторы усиливается синтез внеклеточного матрикса кератиноцитами и повышается экспрессия дифференцировочных генов. На миграцию и дифференцировку кератиноцитов оказывает влияние также активация бета-адренорецепторов. Катехоламины оказывают выраженное влияние на миграцию ГСК, пролиферацию, дифференцировку и фидерную активность фибробластов [11].

Высвобождение нейропептидов и нейромедиаторов тонкими немиелинизированными нервами начинается сразу же после травмы. Нейромедиаторы оказывают влияние на дифференцировку и пролиферацию иммунокомпетентных клеток. Большое значение имеют также нейротрофические факторы, фактор роста нервов, нейротрофин-4, нейротропный фактор мозга [104].

## Выводы

Таким образом, хотя иммунная система кожи и относится к органно не структурированной диффузной лимфоидной ткани, она имеет четкую, присущую только ей пространственную и функциональную организацию. Ее клеточный состав отличает огромное разнообразие клеточных элементов, принадлежащих и к врожденному, и к адаптивному иммунитету. Клетки распределены по двум четко обозначенным отделам. Менее специфичен по клеточному составу дермальный компартмент вместе с подкожной жировой клетчаткой. На его пространствах функционируют клетки, приходящие из общей организменной циркуляции. Классические Т- и В-лимфоциты и их субпопуляции в абсолютном и относительном выражении соответствуют тому количеству, которое имеется в периферической крови. Это же относится и к НК- и НКТ-лимфоцитам, и к циркулирующим клеткам миелоидного ряда: нейтрофилам, базофилам, эозинофилам и моноцитам.

В дермальный отдел мигрируют из крови предшественники тучных, миелоидных, лимфоидных ДК, созревающих на месте в резидентные элементы. Преимущественно костномозговое происхождение

имеют МСК и фибробласты, являющиеся основой ткани. По свойствам к ним близки МСК волосяного фолликула, возникающие из нейрального гребня. Особо следует отметить тромбоциты, значение которых в иммунитете быстро возрастает по мере выявления у этих клеток особых свойств.

Дермальный отдел представляет собой основу для построения и функционирования эпидермального отдела, доступ клеток из циркуляции в который строго регламентирован, а отобранные его клетки практически только в этом отделе и можно встретить. Это прежде всего кератиноциты, КЛ и  $\gamma\delta$ Т-лимфоциты. Последние и КЛ функционируют и во врожденном, и в адаптивном иммунитете, связывая оба компартмента иммунной системы кожи и всего организма, так как для представления антигена им необходимо войти по лимфатическим путям в дермальный отдел, а затем и в лимфатические фолликулы.  $\gamma\delta$ Т-лимфоциты поддерживают кератиноциты и способствуют их регенерации.

Из классических лимфоцитов доступ в эпидермальный отдел имеют только тропные, благодаря экспрессии адгезивных молекул, к эпидермису и привлекаемые к нему хемокинами кератиноцитов  $\gamma\delta$ Т-лимфоциты. Подавляющее их большинство составляют клетки памяти. В-лимфоциты в эпидермисе отсутствуют.

Клетки врожденного иммунитета активируются PRR, распознающими образы патогенности и стрессовые молекулы (соответственно PAMP и DAMP). «Промежуточные» клетки, НКТ и  $\gamma\delta$ Т-лимфоциты, экспрессируют как PRR, так и Т-клеточный рецептор, хотя последний и с особой структурой и ограниченными возможностями. При активации многие клетки в повышенном количестве экспрессируют MHC-I и MCP-II, рецепторы к цитокинам и сами цитокины, хемокины и ростовые факторы. Цитокиновая сеть и контактное взаимодействие различных типов клеток и обеспечивают интегральную, адекватную условиям, иммунную реакцию. Оба отдела иммунной системы участвуют в регенерации кожи всеми своими клеточными элементами, включающимися в процесс на этапах, соответствующих их наибольшей специализации.

Кератиноциты, тромбоциты,  $\gamma\delta$ Т-лимфоциты и тучные клетки индуцируют воспаление, привлекая фагоциты к противоинфекционной защите и обеспечивая включение механизмов адаптивного иммунитета. По мере затухания воспаления и перехода M1 провоспалительных макрофагов в M2 противовоспалительные начинается пролиферативная фаза на основе фибробластов и стволовых клеток различных линий местного и костномозгового происхождения, регулирующих своим иммунокооперативным взаимодействием и востребованной особенностями построения ткани мультистволовостью процесс ремоделирования.

## Список литературы

1. Белова О.В. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи [Текст] / Белова О.В., Арион В.Я., Сергиенко В.И. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 1. – С. 41-55.
2. Витковский Ю.А. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования [Текст] / Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. // Иммунология. – 1999. – № 4. – С. 35-37.
3. Зорина А.И. Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов и физиологических функций, роль в старении кожи [Текст] / Зорина А.И., Зорин В.Л., Черкасов В.Р. // Эстетическая медицина. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 15-31.
4. Использование обогащенной тромбоцитарными факторами роста аутоплазмы в хирургии и травматологии [Текст] / Ачкасов Е.Е., Ульянов А.А., Безуглов Э.Н. [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – № 9. – С. 48-54.
5. Никольская Е.И. Структурно-функциональная организация костномозговых ниш гемопоэтических стволовых клеток [Текст] / Никольская Е.И., Бутенко Г.М. // Клітинна та органна трансплантологія. – 2016. – Т.4. – № 1. – С. 82-100.
6. Никольский И.С. Тучные клетки и противоопухолевая резистентность [Текст] / Никольский И.С., Овсиенко В.В. // Эксперим. онкология. – 1988. – Т. 10. – № 5. – С. 15-19.
7. Никольский И.С. Факторы, влияющие на реакцию образования мастолимфоцитарных розеток [Текст] / Никольский И.С., Гриневич Ю.А., Овсиенко В.В., Черненко О.Д. // Иммунология. – 1981. – № 5. – С. 90-92.
8. Никольский И.С. Фибробласто- и масто-лимфоцитарные розетки [Текст] / Никольский И.С., Никольская В.В., Zubov D.A. // Российский аллергологический журнал. – 2011. – № 4. – Вып. 1. – С. 260-261.
9. Никольский И.С. Потенцирование направленного остеогенного дифференцирования мультипотентных стромальных клонимус попередним культивированным с тимотоцитами [Текст] / Никольский И.С., Никольская В.В., Демченко Д.Л., Zubov D.O. // Клітинна та органна трансплантологія. – 2016. – Т. 4. – № 2. – С. 216-219.
10. Орловская И.А. Функциональная активность гемопоэтической стволовой клетки в моделях иммунопатологии [Текст] / Орловская И.А. // Фундаментальные и клинические аспекты иммунологии. Материалы IX отчетной научной сессии НИИФКИ. Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии. – 2016. – С. 79-81.
11. Особенности регуляции катехоламинами стромальных предшественников и стволовых кроветворных клеток при цитостатической миелосупрессии [Текст] / Дыгай А.М., Хмелевская Е.С., Скурихин Е.Г. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – 152, № 12. – С. 665-670.
12. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в акушерско-гинекологической практике [Текст] / Железня А.А., Цвяшко Т.И., Кнуров И.Ю. [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2016. – Т. 21. – № 1. – С. 72-78.
13. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в лечении пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, костей и суставов [Текст] / Сонис А.Г., Сефединова М.Ю., Безрукова М.А. [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 5-6. – С. 162-167.
14. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции [Текст] / Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3. – № 2. – С. 16-21.
15. Фриденштейн А.Я. Клеточные основы кроветворного микроокружения [Текст] / Фриденштейн А.Я., Лурья Е.А. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
16. Цепколенко В.А. PRP-стимуляция синтеза коллагена I типа в коже человека: плацебо-контролируемое исследование in vivo [Текст] / Цепколенко В.А., Сурыяк П. // Вестник эстетической медицины. – 2012. – Т. 11. – № 3. – С. 17-24.
17. Цепколенко В.А. Неофибрилотинг – новый алгоритм применения аутофибробластов [Текст] / Цепколенко В.А., Цепколенко А.В. // KOSMETIK international. – 2015. – № 2. – С. 67-71.
18. Цепколенко В.А. Особенности неонатогенеза на фоне применения обогащенной тромбоцитами плазмы [Текст] / Цепколенко В.А., Холодкова Е.Л., Аппельханс А.А. [и др.] // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2011. – № 5. – С. 39-42.
19. Цепколенко В.А. Современная концепция коррекции старения кожи [Текст] / Цепколенко В.А. // Вестник эстетической медицины. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 12-19.
20. Цепколенко В.А. Фототерапия хронических дерматозов [Текст] / Цепколенко В.А., Карпенко Е.С. // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2012. – № 4. – С. 31-33.
21. Ярилин А.А. Иммунология: учебник [Текст] / Ярилин А.А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
22. A role for human skin-resident T cells in wound healing [Text] / Toulou A., Breton L., Taylor K.R. et al. // J Exp Med. – 2009. – Vol. 206. – № 4. – P. 743-750.
23. Albanesi C. Keratinocytes in inflammatory skin diseases [Text] / Albanesi C., Scarponi C., Giustizieri M.L., Girolomoni G. // Curr Drug Targets Inflamm Allergy. – 2005. – N 4. – P. 329-334.
24. Arwert E.N. Epithelial stem cells, wound healing and cancer [Text] / Arwert E.N., Hoste E., Watt F.M. // Nat Rev Cancer. – 2012. – N 12. – P. 170-180.
25. Barinova M.E. Functional activity of monocytes and mechanisms of iNOS intracellular regulation during wound process [Text] / Barinova M.E., Iel'sky V.M., Barinov E.F., Sulaieva O.M. // Fiziol Zh. – 2011. – Vol. 57. – N 1. – P. 36-44.
26. Bayer A. Platelet-released growth factors induce psoriasis in keratinocytes: Implications for the cutaneous barrier [Text] / Bayer A., Lammell J., Lippross S. et al. // Ann Anat. – 2017. doi: 10.1016/j.aanat.2017.04.002. [Epub ahead of print].
27. Birbeck granules are subdomains of endosomal recycling compartment in human epidermal Langerhans cells, which form where Langerin accumulates [Text] / Mc Dermott R., Ziyian U., Spohner D. et al. // Mol Biol Cell. – 2002. – Vol. 13. – P. 317-335.
28. Bonefeld C.M. The role of innate lymphoid cells in healthy and inflamed skin [Text] / Bonefeld C.M., Geisler C. // Immunol Lett. – 2016. – N 179. – P. 25-28.
29. Burr S.P. Mesenchymal stromal cells and regulatory T cells: the Yin and Yang of peripheral tolerance? [Text] / Burr S.P., Dazzi F., Garden O.A. // Immunol Cell Biol. – 2013. – Vol. 91. – N 1. – P. 12-18.
30. Campbell J.J. Cutting Edge: Chemokine receptor CCR4 is necessary for antigen-driven cutaneous accumulation of CD4 T cells under physiological conditions [Text] / Campbell J.J., O'Connell D.J., Wurbel M.A. // J Immunol. – 2007. – Vol. 178. – N 6. – P. 3358-3362.
31. Cardamone C. Mast cells as effector cells of innate immunity and regulators of adaptive immunity [Text] / Cardamone C., Parente R., Feo G.D., Triggiani M. // Immunol Lett. – 2016. – N 178. – P. 10-14.
32. CD56highCD16-CD62L- NK cells accumulate in allergic contact dermatitis and contribute to the expression of allergic responses [Text] / Carbone T., Nasorri F., Pennino D. et al. // J Immunol. – 2010. – N 184. – P. 1102-1110.
33. Characterization of the platelet granule proteome: evidence of the presence of MHC1 in alpha-granules [Text] / Zufferey A., Schwartz D., Nolfi S. et al. // J Proteomics. – 2014. – Vol. 101. – P. 130-140.
34. Cogen A. Skin microbiota: a source of disease or defence? [Text] / Cogen A.L., Nizet V., Gallo R.L. // Br J Dermatol. – 2008. – Vol. 158. – N 3. – P. 442-455.

## References

1. Belova O.V. Arion V.Ya., Sergienko V.I. Rol' tsitokinov v immunologicheskoi funktsii kozhi (Role of cytokines in immunological function of the skin). Immunopatologiya, allergologiya, infektolegiya. 2008;1:41-55.
2. Vitkovskiy Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Fenomen limfotsitarno-trombotsitarnogo rozetkoobrazovaniya (Phenomenon of lymphocyte-thrombocyte rosette formation). Immunologiya. 1999;4:35-37.
3. Zorina A.I., Zorin V.L., Cherkasov V.R. Dermal'nye fibroblasty: raznoobrazie fenotipov i fiziologicheskikh funktsii, rol' v starenii kozhi (Dermal fibroblasts: a variety of phenotypes and physiological functions, a role in skin aging). Esteticheskaya meditsina. 2012;11(1):15-31.
4. Achkasov E.E., Ul'yanov A.A., Bezuglov E.N., Pugaev A.V., Volodina K.A., Zhizhin N.K., Egorova O.N. Ispol'zovanie obogashchennoi trombotsitarnymi faktorami rosta avtoplazmy v khirurgii i travmatologii (Autoplasma enriched with platelet derived growth factor in surgery and traumatology). Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2014;9:48-54.
5. Nikol'skaya E.I., Butenko G.M. Strukturno-funktsional'naya organizatsiya kostnomozgovykh nish gemopoeticheskikh stvolovykh kletok (Structural and functional organization of hematopoietic stem cells niches). Klitinna ta organna transplantologiya. 2016;4(1):82-100.
6. Nikol'skii I.S., Ovsienko V.V. Tuchnye kletki i protivopukhovaya rezistentnost' (Mast cells and antitumor resistance). Eksp. Onkologiya. 1988;10(5):15-19.
7. Nikol'skii I.S., Grinevich Yu.A., Ovsienko O.D. Faktory, vliyayushchie na reaktivnyy obrazovaniya mastolimfotsitarnykh rozetok (Factors affecting the reaction of mastocytic-lymphocytic rosette formation). Immunologiya. 1981;5:90-92.
8. Nikol'skii I.S., Nikol'skaya V.V., Zubov D.A. Fibroblasto- i masto-limfotsitarnye rozetki (Fibroblast- and mastocyte-lymphocyte rosettes). Rossiiskii allergologicheskii zhurnal. 2011;4(1):260-261.
9. Nikol'skii I.S., Nikol'skaya V.V., Demchenko D.L., Zubov D.O. Potentsiyuvaniya napravlenno differentsiyuvannaya mul'tipotentnykh stromal'nykh kletkin timusu poperednim kokul'tivirovannam s timotsitami (Potentiation of directed osteogenic differentiation of thymic multipotent stromal cells by prior co-cultivation with thymocytes). Klitinna ta organna transplantologiya. 2016;4(2):216-219.
10. Orlovskaya I.A. Funktsional'naya aktivnost' gemopoeticheskoi stvolovoi kletki v modelyakh immunopatologii (Functional activity of the hematopoietic stem cell in immunopathology models). Fundamental'nye i klinicheskie aspekty immunologii. Materialy IX otchetnoi nauchnoi sessii NIIFKI. Nauchno-issledovatel'skii institut fundamental'noi i klinicheskoj immunologii. 2015;79-81.
11. Dygai A.M., Khmelevskaya E.S., Skurikhin E.G., Pershina O.V., Andreeva T.V., Ermakova N.N. Osobennosti regulatsii katekholaminami stromal'nykh predshestvennikov i stvolovykh krovetvornykh kletok pri tsitostaticheskoi mielosupressii (Features of the regulation of catecholamines of stromal precursors and stem hematopoietic cells in cytostatic myelosuppression). Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny. 2011;152(12):665-670.
12. Zheleznyaya A.A., Tsyvashko T.I., Knurov I.Yu., Shapovalov A.G., Petrov A.G., Luneva N.N. Primenenie obogashchennoi trombotsitarnykh avtoplazmy v akushersko-ginekologicheskoi praktike (Application of platelet-rich autoplasma in obstetric practice). Mediko-sotsial'nye problemy sem'yu. 2016;21(1):72-78.
13. Sonis A.G., Sefedynova M.Yu., Bezrukova M.A., Marchenko A.A., Ladonin S.V. Primenenie obogashchennoi trombotsitarnykh avtoplazmy v lechenii patientsov s gnoino-vospalitel'nymi zabolevaniyami myagkikh tkanei, kostei i sustavov (The use of platelet-rich autoplasma in the treatment of patients with pyoinflammatory diseases of soft tissues, bones and joints). Aspirantskii vestnik Povolzhya. 2016;5-6:162-167.
14. Simbircev A.S. Tsitokiny: klassifikatsiya i biologicheskie funktsii (Cytokines: classification and biological functions). Tsitokiny i vospalenie. 2004;3(2):16-21.
15. Fridenshtein A.Ya., Luriya E.A. Kletochnye osnovy krovetvornogo mikrookruzheniya (Cellular bases of the hematopoietic microenvironment). Moscow: Meditsina, 1980. 216 p.
16. Tsepkoenko V.A., Surovyak P. PRP-stimulyatsiya sinteza kollagena I tipa v kozhe cheloveka: platsebo-kontroliruemoe issledovanie in vivo (PRP-stimulation of synthesis of type I collagen in human skin: a placebo-controlled study in vivo). Vestnik esteticheskoi meditsiny. 2012;11(3):17-24.
17. Tsepkoenko V.A., Tsepkoenko A.V. Neofibriloting – novyi algoritm primeneniya avtofibroblastov (Neofibriloting is a new algorithm for the use of autofibroblasts). KOSMETIK international. 2015;2:67-71.
18. Tsepkoenko V.A., Kholodkova E.L., Appel'khans A.A., Neskoromnaya N.V., Grigoryan S.E. Osobennosti neoaingogeneza na fone primeneniya obogashchennoi trombotsitarnykh plazmy (Features of neoaingogenesis on the background of the use of plasma-enriched plasma). Eksp. Onkologiya i klinicheskaya dermatokosmetologiya. 2011;5:39-42.
19. Tsepkoenko V.A. Sovremennaya kontseptsiya korrektsii stareniya kozhi (Modern concept of aging skin correction). Vestnik Esteticheskoi Meditsiny. 2014;13(1):12-19.
20. Tsepkoenko V.A., Karpenko E.S. Fototerapiya khronicheskikh dermatozov (Phototherapy of chronic dermatoses). Eksp. Onkologiya i klinicheskaya dermatokosmetologiya. 2012;4:31-33.
21. Yarin A.A. Immunologiya: uchebnik (Immunology: a textbook). Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
22. Toulou A., Breton L., Taylor K.R., Tenenhaus M., Bhavsar D., Lanigan C., Havran W.L. A role for human skin-resident T cells in wound healing. The Journal of Experimental Medicine. 2009;206(4):743-750. doi: 10.1084/jem.20081787
23. Albanesi C., Scarponi C., Giustizieri M., Girolomoni G. Keratinocytes in Inflammatory Skin Diseases. Current Drug Target. Inflammation & Allergy. 2005;4(3):329-334. doi: 10.2174/156810054022033
24. Arwert EN, Hoste E, Watt FM. Epithelial stem cells, wound healing and cancer. Nature Reviews Cancer. 2012;12(3):170-180. doi: 10.1038/nrc3217
25. Barinova ME, Iel'sky VM, Barinov EF, Sulaieva OM. Functional activity of monocytes and mechanisms of iNOS intracellular regulation during wound process. Fiziol Zh. 2011;57(1):36-44.
26. Bayer A, Lammell J, Lippross S, Klüter T, Behrendt P, Tohidnezhad M, Harder J. Platelet-released growth factors induce psoriasis in keratinocytes: Implications for the cutaneous barrier. Annals of Anatomy – Anatomischer Anzeiger, 2017. doi: 10.1016/j.aanat.2017.04.002
27. Dermott RM. Birbeck Granules Are Subdomains of Endosomal Recycling Compartment in Human Epidermal Langerhans Cells, Which Form Where Langerin Accumulates. Molecular Biology of the Cell. 2001;13(1):317-335. doi: 10.1091/mbc.01-06-0300
28. Bonefeld CM, Geisler C. The role of innate lymphoid cells in healthy and inflamed skin. Immunology Letters. 2016;179:25-28. doi: 10.1016/j.imlet.2016.01.005
29. Burr SP, Dazzi F, Garden OA. Mesenchymal stromal cells and regulatory T cells: the Yin and Yang of peripheral tolerance? Immunology and Cell Biology. 2012;91(1):12-18. doi: 10.1038/icb.2012.60
30. Campbell JJ, O'Connell DJ, Wurbel M. Cutting Edge: Chemokine Receptor CCR4 Is Necessary for Antigen-Driven Cutaneous Accumulation of CD4 T Cells under Physiological Conditions. The Journal of Immunology. 2007;178(6):3358-3362. doi: 10.4049/jimmunol.178.6.3358
31. Cardamone C, Parente R, Feo GD, Triggiani M. Mast cells as effector cells of innate immunity and regulators of adaptive immunity. Immunology Letters. 2016;178:10-14. doi: 10.1016/j.imlet.2016.07.003



35. Critical role for skin-derived migratory DCs and Langerhans cells in TFH and GC responses after intradermal immunization [Text] / Levin C., Bonduelle O., Nuttens C. et al. // *J Invest Dermatol*. – 2017. – pii: S0022-202X(17). – P. 31437-31439.
36. Cruikshank W.W. Interleukin-16 [Text] / Cruikshank W.W., Kornfeld H., Center D.M. // *J Leukoc Biol*. – 2000. – Vol. 67. – N 6. – P. 757-766.
37. Cutting edge: dendritic epidermal  $\gamma\delta$  T cell ligands are rapidly and locally expressed by keratinocytes following cutaneous wounding [Text] / Komori H.K., Witherden D.A., Kelly R. et al. // *J Immunol*. – 2012. – Vol. 188. – N 7. – P. 2972-2976.
38. De Koning H.D. Pattern recognition receptors in infectious skin diseases [Text] / De Koning H.D., Simon A., Zeeuwen P.L., Schalkwijk J. // *Microbes Infect*. – 2012. – Vol. 14. – N 11. – P. 881-893.
39. Dendritic cells enter lymph vessels by hyaluronan-mediated docking to the endothelial receptor LYVE-1 [Text] / Johnson L.A., Banerji S., Lawrance W. et al. // *Nat Immunol*. – 2017. doi: 10.1038/ni.3750. [Epub ahead of print]
40. Dermal Fibroblasts Play a Central Role in Skin Model Protection against *C. albicans* Invasion [Text] / Kühbacher A., Henkel H., Stevens P. et al. // *J Infect Dis*. – 2017. doi: 10.1093/infdis/jix153. [Epub ahead of print]
41. Differential effect of extracellular matrix derived from papillary and reticular fibroblasts on epidermal development in vitro [Text] / Janson D., Rietveld M., Mahé C. et al. // *Eur J Dermatol*. – 2017. doi: 10.1684/ejd.2017.2984. [Epub ahead of print]
42. Distribution of IL-18 and IL-18 receptor in human skin: various forms of IL-18 are produced in keratinocytes [Text] / Koizumi H., Sato-Matsumura K.C., Nakamura H. et al. // *Arch Dermatol Res*. – 2001. – Vol. 293, N 7. – P. 325-333.
43. Du Rocher B. Mesenchymal stromal cells impair the differentiation of CD14(++) CD16(-) CD64(+) classical monocytes into CD14(++) CD16(+) CD64(++) activate monocytes [Text] / Du Rocher B., Mencal A.L., Gomes B.E., Abdelhay E. // *Cytotherapy*. – 2012. – Vol. 14. – N 1. – P. 12-25.
44. English K. Murine mesenchymal stem cells suppress dendritic cell migration, maturation and antigen presentation [Text] / English K., Barry F.P., Mahon B.P. // *Immunol Lett*. – 2008. – Vol. 115. – N 1. – P. 50-58.
45. Eosinophils Regulate Interferon Alpha Production in Plasmacytoid Dendritic Cells Stimulated with Components of Neutrophil Extracellular Traps [Text] / Skrzeczynska-Moncznik J., Zabięgło K., Bossowski J.P. et al. // *J Interferon Cytokine Res*. – 2017. – Vol. 37. – N 3. – P. 119-128.
46. Evidence of regulatory myeloid dendritic cells and circulating inflammatory epidermal dendritic cells-like modulated by Toll-like receptors 2 and 7/8 in adults with atopic dermatitis [Text] / Dos Santos V.G., Orfali R.L., de Oliveira Titz T. et al. // *Int J Dermatol*. – 2017. – Vol. 56. – N 6. – P. 630-635.
47. Fay N.S. Chronic Inflammation and  $\gamma\delta$  T Cells [Text] / Fay N.S., Larson E.C., Jameson J.M. // *Front Immunol*. – 2016. – Vol. 7, Article 210.
48. Fibroblast and T cells conditioned media induce maturation dendritic cell and promote T helper immune response [Text] / Asadi M., Farokhi F., Delirez N. et al. // *Vet Res Forum*. – 2012. – Vol. 3. – N 2. – P. 111-118.
49. Friedenstain A.J. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs [Text] / Friedenstain A.J., Gorskaja J.F., Kulagina N.N. // *Exp Hematol*. – 1976. – Vol. 4. – N 5. – P. 267-274.
50. Fuhlbrigge R.C. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin-homing T cells [Text] / Fuhlbrigge R.C., Kieffer J.D., Armerding D., Kupper T.S. // *Nature*. – 1997. – Vol. 389. – N 6654. – P. 978-981.
51. Gerber J.S. Reversing lipopolysaccharide toxicity by ligating the macrophage Fc gamma receptors [Text] / Gerber J.S., Mosser D.M. // *J Immunol*. – 2011. – N 166. – P. 6861-6868.
52. Gilroy D. New insights into the resolution of inflammation [Text] / Gilroy D., De Maeyer R. // *Semin Immunol*. – 2015. – Vol. 27. – N 3. – P. 161-168.
53. Godfrey D.I. The elusive NKT cell antigen - is the search over? [Text] / Godfrey D.I., Pellicci D.G., Smyth M.J. // *Science*. – 2004. – N 306. – P. 1687-1689.
54. Grando S.A. Adrenergic and cholinergic control in the biology of epidermis: physiological and clinical significance [Text] / Grando S.A., Pittelkow M.R., Schallreuter K.U. // *J Invest Dermatol*. – 2006. – Vol. 126. – N 9. – P. 1948-1965.
55. Grice E.A. The skin microbiome [Text] / Grice E.A., Segre J.A. // *Nat Rev Microbiol*. – 2011. – Vol. 9, N 4. – P. 244-253.
56. Growth factors and cytokines in wound healing. [Text] / Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M.S., et al. // *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. – 2008. – N 16. – P. 585-601.
57. Hill P.B. The immunopathogenesis of staphylococcal skin infections - A review [Text] / Hill P.B., Imai A. // *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. – 2016. – Vol. 49. – P. 8-28.
58. HSP70 potentiates interferon-alpha production by plasmacytoid dendritic cells: relevance for cutaneous lupus and vitiligo pathogenesis [Text] / Jacquemin C., Rambert J., Guillet S. et al. // *HSP70 // Br J Dermatol*. – 2017. doi: 10.1111/bjd.15550. [Epub ahead of print]
59. Human placental mesenchymal stem cells (pMSCs) play a role as immune suppressive cells by shifting macrophage differentiation from inflammatory M1 to anti-inflammatory M2 macrophages [Text] / Abumaree M.H., Jumah M.A., Kalionis B. et al. // *Stem Cell Rev*. – 2013. – Vol. 9, N 5. – P. 620-641.
60. Identification of a novel population of Langerin+ dendritic cells [Text] / Bursch L.S., Wang L., Igyarto B. et al. // *J Exp Med*. – 2007. – N 204. – P. 3147-3156.
61. Igawa S. Skin microbiome and mast cells [Text] / Igawa S., Di Nardo A. // *Transl Res*. – 2017. – Vol. 184. – P. 68-76.
62. Interleukin 12: a potential link between nerve cells and the immune response in inflammatory disorders [Text] / Turka L.A., Goodman R.E., Rutkowski J.L. et al. // *Mol. Med*. – 1995. – Vol. 1, N 6. – P. 690-699.
63. Interleukin 15 induces the signals of epidermal proliferation through ERK and PI 3-kinase in a human epidermal keratinocyte cell line, HaCat [Text] / Yano S., Komine M., Fujimoto M. et al. // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2003. – Vol. 301. – N 4. – P. 841-847.
64. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes [Text] / Grossman R.M., Krueger J., Yourish D. et al. // *PNAS*. – 1989. – Vol. 86. – N 16. – P. 6367-6371.
65. Intermittent Hypoxia Mobilizes Hematopoietic Progenitors and Augments Cellular and Humoral Elements of Innate Immunity in Adult Men [Text] / Serebrovskaya T.V., Nikolsky I.S., Nikolska V.V. et al. // *High Alt Med Biol*. – 2011. – Vol. 12. – N 3. – P. 243-252.
66. Involvements of  $\gamma\delta$ T Lymphocytes in Acute and Chronic Skin Wound Repair [Text] / Xu P., Fu X., Xiao N. et al. // *Inflammation*. – 2017. doi: 10.1007/s10753-017-0585-6. [Epub ahead of print]
67. Janeway C. Innate immune recognition [Text] / Janeway C., Medzhitov R. // *Annu Rev Immunol*. – 2002. – N 20. – P. 197-216.
68. Kashem S.W. Antigen-Presenting Cells in the Skin [Text] / Kashem S.W., Haniffa M., Kaplan D.H. // *Annu Rev Immunol*. – 2017. – Vol. 35. – P. 469-499.
69. Keratinocyte-derived interleukin 3 / Luger T.A., Kock A., Kirnbauer R. et al. [Text] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* Endocrine, metabolic and immunologic functions of keratinocytes. – 1988. – Vol. 548. – P. 253-261.
70. Carbone T, Nasorri F, Pennino D, Eyerich K, Foerster S, Cifaldi L, Cavani A. CD56highCD16-CD62L-NK Cells Accumulate in Allergic Contact Dermatitis and Contribute to the Expression of Allergic Responses. *The Journal of Immunology*. 2009;184(2):1102-1110. doi: 10.4049/jimmunol.0902518
71. Zufferey A, Schwartz D, Nollis S, Reny J, Sanchez J, Fontana P. Characterization of the platelet granule proteome: Evidence of the presence of MHC1 in alpha-granules. *Journal of Proteomics*. 2014;101:130-140. doi: 10.1016/j.jpro.2014.02.008
72. Cogen A, Nizet V, Gallo R. Skin microbiota: a source of disease or defence? *British Journal of Dermatology*. 2008;158(3):442-455. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x
73. Levin C, Bonduelle O, Nuttens C, Verrier B, Boissonnas A, Combadiere B. Critical role for skin-derived migratory DCs and Langerhans cells in TFH and GC responses after intradermal immunization. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017. doi: 10.1016/j.jid.2017.04.016
74. Cruikshank WW, Kornfeld H, Center DM. Interleukin 16. *New Cytokines as Potential Drugs*. 2000;31-51. doi: 10.1007/978-3-0348-8456-3\_3
75. Komori HK, Witherden DA, Kelly R, Sendaydiego K, Jameson JM, Teyton L, Havran WL. Cutting Edge: Dendritic Epidermal T Cell Ligands Are Rapidly and Locally Expressed by Keratinocytes following Cutaneous Wounding. *The Journal of Immunology*. 2012;188(7):2972-2976. doi: 10.4049/jimmunol.1100887
76. Koning HD, Simon A, Zeeuwen PL, Schalkwijk J. Pattern recognition receptors in infectious skin diseases. *Microbes and Infection*. 2012;14(11):881-893. doi: 10.1016/j.micinf.2012.03.004
77. Johnson LA, Banerji S, Lawrance W, Gileadi U, Prota G, Holder KA, Jackson DG. Dendritic cells enter lymph vessels by hyaluronan-mediated docking to the endothelial receptor LYVE-1. *Nature Immunology*. 2017. doi: 10.1038/ni.3750
78. Kühbacher A, Henkel H, Stevens P, Grumaz C, Finkelmeyer D, Burger-Kentischer A, Rupp S. Dermal Fibroblasts Play a Central Role in Skin Model Protection against *C. albicans* Invasion. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017. doi: 10.1093/infdis/jix153
79. Janson D, Rietveld M, Mahé C, Saintigny G, El Ghalbzouri A. Differential effect of extracellular matrix derived from papillary and reticular fibroblasts on epidermal development in vitro. *Eur J Dermatol*. 2017. doi: 10.1684/ejd.2017.2984
80. Koizumi H, Sato-Matsumura KC, Nakamura H, Shida K, Kikkawa S, Matsumoto M, Seya T. Distribution of IL-18 and IL-18 receptor in human skin: various forms of IL-18 are produced in keratinocytes. *Archives of Dermatological Research*. 2001;293(7):325-333. doi: 10.1007/s004030100237
81. Rocher BD, Mencal AL, Gomes BE, Abdelhay E. Mesenchymal stromal cells impair the differentiation of CD14 CD16- CD64 activate monocytes into CD14 CD16 CD64 activate monocytes. *Cytotherapy*. 2012;14(1):12-25. doi: 10.3109/14653249.2011.594792
82. English K, Barry FP, Mahon BP. Murine mesenchymal stem cells suppress dendritic cell migration, maturation and antigen presentation. *Immunology Letters*. 2008;115(1):50-58. doi: 10.1016/j.imlet.2007.10.002
83. Skrzeczynska-Moncznik J, Zabięgło K, Bossowski JP, Osiecka O, Włodarczyk A, Kapinska-Mrowiecka M, Cichy J. Eosinophils Regulate Interferon Alpha Production in Plasmacytoid Dendritic Cells Stimulated with Components of Neutrophil Extracellular Traps. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2017;37(3):119-128. doi: 10.1089/jir.2016.0036
84. Santos VG, Orfali RL, Titz TD, Duarte AJ, Sato MN, Aoki V. Evidence of regulatory myeloid dendritic cells and circulating inflammatory epidermal dendritic cells-like modulated by Toll-like receptors 2 and 7/8 in adults with atopic dermatitis. *International Journal of Dermatology*. 2017;56(6):630-635. doi: 10.1111/ijd.13537
85. Fay NS, Larson EC, Jameson JM. Chronic Inflammation and  $\gamma\delta$  T Cells. *Front Immunol*. 2016;7:210-44.
86. Asadi M, Farokhi F, Delirez N, Ganji BM, Nejati V, Golami K. Fibroblast and T cells conditioned media induce maturation dendritic cell and promote T helper immune response. *Vet Res Forum*. 2012;3(2):111-118.
87. Friedenstain AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol*. 1976;4(5):267-274.
88. Fuhlbrigge RC, Kieffer JD, Armerding D, Kupper TS. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin-homing T cells. *Nature*. 1997;389(6654):978-981. doi: 10.1038/40166
89. Gerber JS, Mosser DM. Reversing Lipopolysaccharide Toxicity by Ligating the Macrophage Fc Receptors. *The Journal of Immunology*. 2001;166(11):6861-6868. doi: 10.4049/jimmunol.166.11.6861
90. Gilroy D, Maeyer RD. New insights into the resolution of inflammation. *Seminars in Immunology*. 2015;27(3):161-168. doi: 10.1016/j.simm.2015.05.003
91. Godfrey DI. IMMUNOLOGY: The Elusive NKT Cell Antigen—Is the Search Over? *Science*. 2004;306(5702):1687-1689. doi: 10.1126/science.1106932
92. Grando SA, Pittelkow MR, Schallreuter KU. Adrenergic and Cholinergic Control in the Biology of Epidermis: Physiological and Clinical Significance. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006;126(9):1948-1965. doi: 10.1038/sj.jid.5700151
93. Grice E A, Segre J A. The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*. 2011;9(4):244-253. doi: 10.1038/nrmicro2537
94. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. PERSPECTIVE ARTICLE: Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. 2008;16(5):585-601. doi: 10.1111/j.1524-475x.2008.00410.x
95. Hill P, Imai A. The immunopathogenesis of staphylococcal skin infections - A review. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 2016;49:8-28. doi: 10.1016/j.cimid.2016.08.004
96. Jacquemin C, Rambert J, Guillet S, Thiolat D, Boukhedouni N, Doutre M, Seneschal J. HSP70 potentiates interferon-alpha production by plasmacytoid dendritic cells: relevance for cutaneous lupus and vitiligo pathogenesis. *British Journal of Dermatology*. 2017. doi: 10.1111/bjd.15550
97. Abumaree MH, Jumah MA, Kalionis B, Jawdat D, Khaldi AA, Abomaray FM, Knawy BA. Human Placental Mesenchymal Stem Cells (pMSCs) Play a Role as Immune Suppressors Cells by Shifting Macrophage Differentiation from Inflammatory M1 to Anti-inflammatory M2 Macrophages. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2013;9(5):620-641. doi: 10.1007/s12015-013-9455-2
98. Bursch LS, Wang L, Igyarto B, Kissenpfennig A, Malissen B, Kaplan DH, Hogquist KA. Identification of a novel population of Langerin dendritic cells. *The Journal of Experimental Medicine*. 2007;204(13):3147-3156. doi: 10.1084/jem.20071966
99. Igawa S, Nardo AD. Skin microbiome and mast cells. *Translational Research*. 2017;184:68-76. doi: 10.1016/j.trsl.2017.03.003
100. Turka LA, Goodman RE, Rutkowski JL, Sima AA, Merry A, Mitra RS, Nickoloff BJ. Interleukin 12: a potential link between nerve cells and the immune response in inflammatory disorders. *Mol Med*. 1995;1(6):690-699.
101. Yano S, Komine M, Fujimoto M, Okochi H, Tamaki K. Interleukin 15 induces the signals of epidermal proliferation through ERK and PI 3-kinase in a human epidermal keratinocyte cell line, HaCat. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2003;301(4):841-847. doi: 10.1016/s0006-291x(03)00060-3
102. Grossman RM, Krueger J, Yourish D, Granelli-Piperno A, Murphy DP, May LT, Gottlieb AB. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1989;86(16):6367-6371. doi: 10.1073/pnas.86.16.6367
103. Serebrovskaya TV, Nikolsky IS, Nikolska VV, Mallet RT, Ishchuk VA. Intermittent Hypoxia Mobilizes Hematopoietic Progenitors and Augments Cellular and Humoral Elements of Innate Immunity in Adult Men. *High Altitude Medicine & Biology*. 2011;12(3):243-252. doi: 10.1089/ham.2010.1086
104. Xu P, Fu X, Xiao N, Guo Y, Pei Q, Peng Y, Yao M. Involvements of  $\gamma\delta$ T Lymphocytes in Acute and Chronic Skin Wound Repair. *Inflammation*. 2017. doi: 10.1007/s10753-017-0585-6

70. Klingberg F. The myofibroblast matrix: implications for tissue repair and fibrosis [Text] / Klingberg F., Hinz B., White E.S. // *J Pathol.* – 2013. – Vol. 229. – P. 298-309.
71. Kyewski B.A. Phenotype of stromal cell-associated thymocytes in situ is compatible with selection of the T cell repertoire at an «immature» stage of thymic T cell differentiation [Text] / Kyewski B.A., Momburg F., Schirmacher V. // *Eur J Immunol.* – 1987. – Vol. 17. – N 7. – P. 961-967.
72. Lamback E.B. Eosinophilic fasciitis [Text] / Lamback E.B., Resende F.S., Lenzi T.C. // *An Bras Dermatol.* – 2016. – Suppl. 1. – P. 57-59.
73. Lee S.K. Role of interleukin-7 in bone and T-cell homeostasis [Text] / Lee S.K., Surh C.D. // *Immunol Rev.* – 2005. – Vol. 208. – P. 169-180.
74. Linsen L. Immunoregulation of autoimmunity by natural killer T cells [Text] / Linsen L., Somers V., Stinissen P. // *Hum Immunol.* – 2005. – Vol. 66. – P. 1193-1202.
75. Luger T.A. Cytokine regulation in the skin [Text] / Luger T.A. // *XV International congress of allergology and clinical immunology.* Stockholm. Sweden. – 1994. – P. 26-34.
76. Ma T. Immune tolerance of mesenchymal stem cells and induction of skin allograft tolerance [Text] / Ma T., Wang X., Jiang D. // *Curr Stem Cell Res Ther.* – 2017. doi: 10.2174/1574888x12666170301122744. [Epub ahead of print]
77. Macleod A.S. Functions of skin-resident  $\gamma\delta$  T cells [Text] / Macleod A.S., Havran W.L. // *Cell Mol Life Sci.* – 2011. – Vol. 68. – P. 2399-2408.
78. McKenzie A.N. Regulation of T helper type 2 cell immunity by interleukin-4 and interleukin-13 [Text] / McKenzie A.N. // *Pharmacol Ther.* – 2000. – Vol. 88. – N 2. – P. 143-151.
79. McMenamin C. Regulation of IgE responses to inhaled antigen in mice by antigen-specific gamma delta T cells [Text] / McMenamin C., Pimm C., McKersey M., Holt P.G. // *Science.* – 1994. – N 265. – P. 1869-1871.
80. Mechanisms of the platelet-leukocyte aggregates formation in the peripheral blood of patients with ischemic stroke [Text] / Barinov E.F., Prylutska I., Maximenko O. et al. // *J Health Sci.* – 2013. – Vol. 3. – N 5. – P. 637-648.
81. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis [Text] / Mei S.H., Haitmsa J.J., Dos Santos C.C. et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – N 8. – P. 1047-1057.
82. Miller L.S. Human keratinocyte Toll-like receptors promote distinct immune responses [Text] / Miller L.S., Modlin R.L. // *J Invest Dermatol.* – 2007. – Vol. 127. – P. 262-263.
83. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement [Text] / Dominici M., Le Blanc K., Mueller I. et al. // *Cytotherapy.* – 2006. – Vol. 8. – N 4. – P. 315-317.
84. MiR-21/PTEN Axis Promotes Skin Wound Healing by Dendritic Cells Enhancement [Text] / Han Z., Chen Y., Zhang Y. et al. // *J Cell Biochem.* – 2017. doi: 10.1002/jcb.26026. [Epub ahead of print]
85. Mitochondrial Transfer via Tunneling Nanotubes is an Important Mechanism by Which Mesenchymal Stem Cells Enhance Macrophage Phagocytosis in the In Vitro and In Vivo Models of ARDS [Text] / Jackson M.V., Morrison T.J., Doherty D.F. et al. // *Stem Cells.* – 2016. – Vol. 34. – N 8. – P. 2210-2223.
86. Myeloid but not plasmacytoid blood DCs possess Th1 polarizing and Th1/Th17 recruiting capacity in psoriasis [Text] / Khasawneh A., Barath S., Medgyesi B. et al. // *Immunol Lett.* – 2017. – S0165-2478(17)30107-4. doi: 10.1016/j.imlet.2017.04.005. [Epub ahead of print]
87. Nikolsky I. Role of hypoxia in stem cell development and functioning [Text] / Nikolsky I., Serebrovska T.V. // *Fiziol Zh.* – 2009. – Vol. 55. – N 4. – P. 116-130.
88. Ono S. The role of dendritic cells and macrophages in the skin immunity [Text] / Ono S., Kabashima K. // *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* – 2016. – Vol. 39. – N 5. – P. 448-454.
89. Otsuka A. Contribution of Basophils to Cutaneous Immune Reactions and Th2-Mediated Allergic Responses [Text] / Otsuka A., Kabashima K. // *Front Immunol.* – 2015. – N 6. – P. 393.
90. Platelet-derived PF4 reduces neutrophil apoptosis following arterial occlusion [Text] / Hartwig H., Drechsler M., Lievens D. et al. // *Thromb Haemost.* – 2014. – Vol. 111. – P. 562-564.
91. Platelet-TLR7 mediates host survival and platelet count during viral infection in the absence of platelet-dependent thrombosis [Text] / Koupnova M., Vitseva O., MacKay C.R. et al. // *Blood.* – 2014. – Vol. 124. – P. 791-802.
92. Pongratz G. Role of peripheral nerve fibres in acute and chronic inflammation in arthritis [Text] / Pongratz G., Straub R.H. // *Nat Rev Rheumatol.* – 2013. – Vol. 9. – N 2. – P. 117-126.
93. Production of interleukin-8 by human dermal fibroblasts and keratinocytes in response to interleukin-1 or tumour necrosis factor [Text] / Larsen C.G., Anderson A.O., Oppenheim J.J. et al. // *Immunology.* – 1989. – Vol. 68. – P. 31-36.
94. Ramirez-Valle F. Inflammation induces dermal  $V\gamma4+$   $\gamma\delta$ T17 memory-like cells that travel to distant skin and accelerate secondary IL-17-driven responses [Text] / Ramirez-Valle F., Gray E.E., Cyster J.G. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2015. – Vol. 112. – N 26. – P. 8046-8051.
95. Regenerative skin wound healing in mammals: state-of-the-art on growth factor and stem cell based treatments [Text] / Bizunnes M., Borena A., Martens S. et al. // *Cell Physiol Biochem.* – 2015. – N 36. – P. 1-23.
96. Review: Skin and the Immune System [Text] / Mann E.R., Smith K.M., Bernardo D. et al. // *J Clin Exp Dermatol Res.* – 2012. – S2:003. doi:10.4172/2155-9554.52-003
97. Rich B.E. Cytokines: IL-20 – a new effector in skin inflammation [Text] / Rich B.E., Kupper T.S. // *Current Biology.* – 2001. – N 11. – P. R531-R534.
98. Schwartz C. Basophils in inflammation [Text] / Schwartz C., Eberle J.U., Voehringer D. // *Eur J Pharmacol.* – 2016. – Vol. 778. – P. 90-95.
99. Sharp L.L. Dendritic epidermal T cells regulate skin homeostasis through local production of insulin-like growth factor 1 [Text] / Sharp L.L., Jameson J.M., Cauvi G., Havran W.L. // *Nat Immunol.* – 2005. – N 6. – P. 73-79.
100. Slominski A.T. Cutaneous glucocorticosteroidogenesis: securing local homeostasis and the skin integrity [Text] / Slominski A.T., Manna P.R., Tuckey R.C. // *Exp Dermatol.* – 2014. – Vol. 23. – N 6. – P. 369-374.
101. Streilein J.W. Lymphocyte traffic, T-cell malignancies and the skin [Text] / Streilein J.W. // *J Invest Dermatol.* – 1978. – Vol. 71. – N 3. – P. 167-171.
102. Supp D.M. Human dermal microvascular endothelial cells form vascular analogs in cultured skin substitutes after grafting to athymic mice [Text] / Supp D.M., Wilson-Landy K., Boyce S.T. // *FASEB J.* – 2002. – Vol. 16. – N 8. – P. 797-804.
103. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization [Text] / Mantovani A., Sica A., Sozzani S. et al. // *Trends Immunol.* – 2004. – Vol. 25. – N 12. – P. 677-686.
104. The epidermal Integrin beta-1 and p75NTR positive cells proliferating and migrating during wound healing produce various growth factors, while the expression of p75NTR is decreased in patients with chronic skin ulcers [Text] / Iwata Y., Akamatsu H., Hasegawa S. et al. // *J Dermatol Sci.* – 2013. – Vol. 71. – N 2. – P. 122-129.
105. The role of neutrophil myeloperoxidase in the development of inflammation after thermal skin burns [Text] / Mikhalechik E.V., Budkevich L.L., Piterskaya Y.A. et al. // *Biomed Khim.* – 2016. – Vol. 62. – N 5. – P. 584-587.
106. TLR1, TLR2, and TLR6 gene polymorphisms are associated with increased susceptibility to complicated skin and skin structure infections [Text] / Stappers M.H., Thys Y., Oosting M. et al. // *J Infect Dis.* – 2014. – Vol. 210. – N 2. – P. 311-318.
67. Janeway CA, Medzhitov R. Innate Immune Recognition. Annual Review of Immunology. 2002;20(1):197-216. doi: 10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359
68. Kasher SW, Haniffa M, Kaplan DH. Antigen-Presenting Cells in the Skin. Annual Review of Immunology. 2017;35(1):469-499. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052215
69. Luger TA, Kock A, Kirnbauer R, Schwarz T, Ansel JC. Keratinocyte-Derived Interleukin 3. Annals of the New York Academy of Sciences, 1988;548(1 Endocrine, Metab):253-261. doi: 10.1111/j.1749-6632.1988.tb18813.x
70. Klingberg F, Hinz B, White ES. The myofibroblast matrix: implications for tissue repair and fibrosis. The Journal of Pathology. 2012;229(2):298-309. doi: 10.1002/path.4104
71. Kyewski BA, Momburg F, Schirmacher V. Phenotype of stromal cell-associated thymocytes in situ is compatible with selection of the T cell repertoire at an "immature" stage of thymic T cell differentiation. European Journal of Immunology. 1987;17(7):961-967. doi: 10.1002/eji.1830170711
72. Lamback EB, Resende FS, Lenzi TC. Eosinophilic fasciitis. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2016;91(5 suppl 1):57-59. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164683
73. Lee S, Surh CD. Role of interleukin-7 in bone and T-cell homeostasis. Immunological Reviews. 2005;208(1):169-180. doi: 10.1111/j.0105-2896.2005.00339.x
74. Linsen L, Somers V, Stinissen P. Immunoregulation of Autoimmunity by Natural Killer T Cells. Human Immunology. 2005;66(12):1193-1202. doi: 10.1016/j.humimm.2006.02.020
75. Luger TA. Cytokine regulation in the skin. XV International congress of allergology and clinical immunology. Stockholm. Sweden. 1994;26-34.
76. Ma T, Wang X, Jiang D. Immune tolerance of mesenchymal stem cells and induction of skin allograft tolerance. Current Stem Cell Research & Therapy. 2017;12(999):1-1. doi: 10.2174/1574888x12666170301122744
77. Macleod AS, Havran WL. Functions of skin-resident  $\gamma\delta$  T cells. Cellular and Molecular Life Sciences. 2011;68(14):2399-2408. doi: 10.1007/s00108-011-0702-x
78. McKenzie AN. Regulation of T helper type 2 cell immunity by interleukin-4 and interleukin-13. Pharmacology & Therapeutics. 2000;88(2):143-151. doi: 10.1016/s0163-7258(00)00088-7
79. McMenamin C, Pimm C, McKersey M, Holt PG. Regulation of IgE responses to inhaled antigen in mice by antigen-specific gamma delta T cells. Science. 1994;N265:1869-1871-84.
80. Barinov EF, Prylutska IA, Maximenko OL, Sulaieva ON. Mechanisms of the platelet-leukocyte aggregates formation in the peripheral blood of patients with ischemic stroke. J Health Sci. 2013;3(5):637-648.
81. Mei SH, Haitmsa JJ, Santos CC, Deng Y, Lai PF, Slutsky AS, Stewart DJ. Mesenchymal Stem Cells Reduce Inflammation while Enhancing Bacterial Clearance and Improving Survival in Sepsis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2010;182(8):1047-1057. doi: 10.1164/rccm.201001-0010oc
82. Miller LS, Modlin RL. Human Keratinocyte Toll-like Receptors Promote Distinct Immune Responses. Journal of Investigative Dermatology. 2007;127(2):262-263. doi: 10.1038/sj.jid.5700559
83. Dominici M, Blanc KL, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 2006;8(4):315-317. doi: 10.1080/14653240600855905
84. Han Z, Chen Y, Zhang Y, Wei A, Zhou J, Li Q, Guo L. MiR-21/PTEN Axis Promotes Skin Wound Healing by Dendritic Cells Enhancement. Journal of Cellular Biochemistry. 2017. doi: 10.1002/jcb.26026
85. Jackson MV, Morrison TJ, Doherty DF, McAuley DF, Matthay MA, Kissenpfennig A, Krasnodembkaya AD. Mitochondrial Transfer via Tunneling Nanotubes is an Important Mechanism by Which Mesenchymal Stem Cells Enhance Macrophage Phagocytosis in the In Vitro and In Vivo Models of ARDS. Stem Cells. 2016;34(8):2210-2223. doi: 10.1002/stem.2372
86. Khasawneh A, Barath S, Medgyesi B, Beke G, Dajnoki Z, Gáspár K, Kapitány A. Myeloid but not plasmacytoid blood DCs possess Th1 polarizing and Th1/Th17 recruiting capacity in psoriasis. Immunology Letters. 2017. doi: 10.1016/j.imlet.2017.04.005
87. Nikolsky I, Serebrovska TV. Role of Hypoxia in Stem Cell Development and Functioning. International Journal of Physiology and Pathophysiology. 2010;1(1):77-94. doi: 10.1615/intjphysiopathophys.v1i1.90
88. Ono S, Kabashima K. The role of dendritic cells and macrophages in the skin immunity. Japanese Journal of Clinical Immunology. 2016;39(5):448-454. doi: 10.2177/jsci.39.448
89. Otsuka A, Kabashima K. Contribution of Basophils to Cutaneous Immune Reactions and Th2-Mediated Allergic Responses. Frontiers in Immunology. 2015;6. doi: 10.3389/fimmu.2015.00393
90. Hartwig H, Drechsler M, Lievens D, Kramp B, Hundelshausen PV, Lutgens E, Soehnlein O. Platelet-derived PF4 reduces neutrophil apoptosis following arterial occlusion. Thrombosis and Haemostasis. 2013;111(3):562-564. doi: 10.1160/th13-08-0699
91. Koupnova M, Vitseva O, Mackay CR, Beauvieu LM, Benjamin EJ, Mick E, Freedman JE. Platelet-TLR7 mediates host survival and platelet count during viral infection in the absence of platelet-dependent thrombosis. Blood. 2014;124(5):791-802. doi: 10.1182/blood-2013-11-536003
92. Pongratz G, Straub RH. Role of peripheral nerve fibres in acute and chronic inflammation in arthritis. Nature Reviews Rheumatology. 2012;9(2):117-126. doi: 10.1038/nrrheum.2012.181
93. Larsen CG, Anderson AO, Oppenheim JJ, Matsushima K. Production of interleukin-8 by human dermal fibroblasts and keratinocytes in response to interleukin-1 or tumour necrosis factor. Immunology. 1989;68:31-36.
94. Ramirez-Valle F, Gray EE, Cyster JG. Inflammation induces dermal  $V\gamma4+$   $\gamma\delta$ T17 memory-like cells that travel to distant skin and accelerate secondary IL-17-driven responses. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2015;112(26):8046-8051. doi: 10.1073/pnas.1508990112
95. Borena BM, Martens A, Broeckx SY, Meyer E, Chiers K, Duchateau L, Spaas JH. Regenerative Skin Wound Healing in Mammals: State-of-the-Art on Growth Factor and Stem Cell Based Treatments. Cellular Physiology and Biochemistry. 2015;36(1):1-23. doi: 10.1159/000374049
96. Mann ER. Review: Skin and the Immune System. Journal of Clinical & Experimental Dermatology Research. 2014;4(3). doi: 10.4172/2155-9554.s2-003
97. Rich BE, Kupper TS. Cytokines: IL-20 – a new effector in skin inflammation. Current Biology. 2001;11(13). doi: 10.1016/s0960-9822(01)00312-8
98. Schwartz C, Eberle JU, Voehringer D. Basophils in inflammation. European Journal of Pharmacology. 2016;778:90-95. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.04.049
99. Sharp LL, Jameson JM, Cauvi G, Havran WL. Dendritic epidermal T cells regulate skin homeostasis through local production of insulin-like growth factor 1. Nature Immunology. 2004;6(1):73-79. doi: 10.1038/n1152
100. Slominski AT, Manna PR, Tuckey RC. Cutaneous glucocorticosteroidogenesis: securing local homeostasis and the skin integrity. Experimental Dermatology. 2014;23(6):369-374. doi: 10.1111/exd.12376
101. Streilein JW. Lymphocyte Traffic, T-Cell Malignancies and the Skin. Journal of Investigative Dermatology. 1978;71(3):167-171. doi: 10.1111/1523-1747.ep12547071
102. Supp DM. Human dermal microvascular endothelial cells form vascular analogs in cultured skin substitutes after grafting to athymic mice. The FASEB Journal. 2002;16(8):797-804. doi: 10.1096/fj.01-0868com
103. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. Trends in Immunology. 2004;25(12):677-686. doi: 10.1016/j.it.2004.09.015
104. Iwata Y, Akamatsu H, Hasegawa S, Takahashi M, Yagami A, Nakata S, Matsunaga K. The epidermal Integrin beta-1 and p75NTR positive cells proliferating and migrating

107. Toll-like receptors 2 and 4 mediate the capacity of mesenchymal stromal cells to support the proliferation and differentiation of CD34 cells. [Text] / Wang X., Cheng Q., Li L. et al. // Exp Cell Res. – 2012. – Vol. 318. – N 3. – P. 196-206.
108. Vinik A.I. Diabetic neuropathy [Text] / Vinik A.I., Nevoret M.L., Casellini C., Parson H. // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2013. – Vol. 42. – N 4. – P. 747-787.
109. Wagner D.D. The vessel wall and its interactions [Text] / Wagner D.D., Frenette P.S. // Blood. – 2008. – Vol. 111. – P. 5271-5281.
110. Watanabe R. Resident memory T cells in mouse and human [Text] / Watanabe R. // Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. – 2016. – Vol. 39. – N 6. – P. 505-512.
111. Wilgus T.A. Neutrophils and Wound Repair: Positive Actions and Negative Reactions [Text] / Wilgus T.A., Sashwati R., McDaniel J.C. // Adv Wound Care. – 2013. – Vol. 2. – N 7. – P. 379-388.
112. Zdanov A. Structural features of the interleukin-10 family of cytokines [Text] / Zdanov A. // Curr Pharm Des. – 2004. – Vol. 10. – N 31. – P. 3873-3884.
- during wound healing produce various growth factors, while the expression of p75NTR is decreased in patients with chronic skin ulcers. Journal of Dermatological Science. 2013;71(2):122-129. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.04.006
105. Mikhailchik EV, Budkevich LI, Piterkskaya YA, Penkov LY, Astamirova TS, Smolina NV, Panasenko OM. The role of neutrophil myeloperoxidase in the development of inflammation induced by thermal skin burns. Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry. 2017;11(1):72-75. doi: 10.1134/s1990750817010073
106. Stappers MH, Thys Y, Oosting M, Plantinga TS, Ioana M, Reimnitz P, Gyssens IC. TLR1, TLR2, and TLR6 Gene Polymorphisms Are Associated With Increased Susceptibility to Complicated Skin and Skin Structure Infections. Journal of Infectious Diseases. 2014;210(2):311-318. doi: 10.1093/infdis/jiu080
107. Wang X, Cheng Q, Li L, Wang J, Xia L, Xu X, Sun Z. Toll-like receptors 2 and 4 mediate the capacity of mesenchymal stromal cells to support the proliferation and differentiation of CD34 cells. Experimental Cell Research. 2014;318(3):196-206. doi: 10.1016/j.yexcr.2011.11.001
108. Vinik AI, Strotmeyer ES. Diabetic Neuropathy. Pathways Principles and Practice of Geriatric Medicine. 2012;751-767. doi: 10.1002/9781119952930.ch65
109. Wagner DD, Frenette PS. The vessel wall and its interactions. Blood. 2008;111(11):5271-5281. doi: 10.1182/blood-2008-01-078204
110. Watanabe R. Resident memory T cells in mouse and human. Japanese Journal of Clinical Immunology. 2016;39(6):505-512. doi: 10.2177/jsci.39.505
111. Wilgus TA, Roy S, McDaniel JC. Neutrophils and Wound Repair: Positive Actions and Negative Reactions. Advances in Wound Care. 2013;2(7):379-388. doi: 10.1089/wound.2012.0383
112. Zdanov A. Structural Features of the Interleukin-10 Family of Cytokines. Current Pharmaceutical Design. 2004;10(31):3873-3884. doi: 10.2174/1381612043382602

## ІМУННА СИСТЕМА І РЕГЕНЕРАТИВНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ШКІРИ

Г.В. Цепколенко

Інститут пластичної хірургії «Віртус»

### Резюме

Представлений огляд літератури присвячений імунній системі шкіри. Імунна система шкіри може бути розділена на два тісно взаємодіючих між собою відділи: дермальний і епідермальний. Дермальний відділ представлений фібробластами, дендритними клітинами, макрофагами, опасистими клітинами, НК-клітинами, нейтрофілами, базофілами, еозинофілами,  $\alpha\beta$ T-лімфоцитами і B-клітинами. В імунних реакціях беруть участь також ендотеліальні клітини і тромбоцити. Імунологічні функції в епідермальному відділі виконують кератиноцити, дендритні клітини, NKT-клітини,  $\gamma\delta$ T-клітини і  $\alpha\beta$ T-клітини (CD4+ і CD8+). Кератиноцити створюють унікальне мікрооточення для клітин власне імунної системи, сприяючи імунологічному розпізнаванню і клітинній диференціації. T-лімфоцити виявляють специфічну тропність до епідермісу і дренажних лімфовузлів. Наявна різноманітність клітин дає змогу реагувати на патогени інтегральними механізмами вродженого і адаптивного імунітету. Всі клітини імунної системи шкіри в певній послідовності беруть участь у репаративній регенерації на основі імунокооперативних, поліклітинних і мультиствовбурових взаємодій.

**Ключові слова:** шкіра, імунна система, регенерація.

## IMMUNE SYSTEM AND REGENERATIVE SKIN POTENTIAL

G.V. Tsepko

Institute of plastic surgery «Virtus»

### Abstract

Presented review of literature, sanctified to the immune system of skin. Skin immune system can be divided into two closely interacting departments: dermal and epidermal. The dermal department is represented by fibroblasts, dendritic cells, macrophages, mast cells, NK cells, neutrophils, basophils, eosinophils,  $\alpha\beta$ T-lymphocytes and B-cells. Endothelial cells and platelets also participate in immune reactions. Immunological functions in the epidermal department are performed by keratinocytes, dendritic cells, NKT-cells,  $\gamma\delta$ T-cells and  $\alpha\beta$ T-cells (CD4+ and CD8+). Keratinocytes create a unique microenvironment for the cells of the proper immune system, promoting immunological recognition and cell differentiation. T-lymphocytes show a specific tropism to the epidermis and draining lymph nodes. The existing variety of cells allows to react to pathogens by integral mechanisms of innate and adaptive immunity. All cells of the skin immune system participate in a certain sequence in reparative regeneration on the basis of immunocooperative, polyclonal and multistem interactions

**Key words:** skin, immune system, regeneration.

### Сведения об авторе:

Цепколенко Анна Владимировна – врач-дерматолог, Институт пластической хирургии «Виртус», г. Одесса