

Джусоева Е.В.¹, Колокольцова Т.Д.^{1,2}, Сабурин И.Н.^{1,2}

Меланоциты кожи человека: их роль в норме и патологии

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАН»,
125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,
125993, г. Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Обзор включает данные анализа современной литературы по вопросам происхождения и дифференцировки клеток-предшественников меланоцитов в эмбриогенезе и взрослом состоянии, их локализации и роли в пигментации кожи и волос. Особое внимание в обзоре уделено рассмотрению факторов, участвующих или влияющих на процессы нормального меланогенеза и патологических нарушений пигментации, обусловленных влиянием генетических и эпигенетических факторов, а также процессов старения клеток. Идентификация и понимание процессов меланогенеза, а также механизмов изменения функциональной активности меланоцитов кожи человека облегчит понимание патогенеза нарушений пигментации и позволит разрабатывать новые высокоэффективные препараты для профилактики и терапии заболеваний, коррекции возрастных изменений, а также препаратов, снижающих риск развития рака кожи.

Ключевые слова: меланоцит; меланогенез; пигментация кожи; старение кожи.

Для цитирования: Джусоева Е.В., Колокольцова Т.Д., Сабурин И.Н. Меланоциты кожи человека: их роль в норме и патологии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(3):110-117.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.110-117

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Колокольцова Т.Д., e-mail: kolokoltd@mail.ru

Поступила 08.04.2019

Djussoeva E.V.¹, Kolokoltsova T.D.^{1,2}, Saburina I.N.^{1,2}

Human skin melanocytes: their role in normal and pathological conditions

¹Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
Barrikadnaya Str. 2/1, Bld.1, Moscow 125993

Melanocytes represent an important type of human skin cells. They synthesize the pigment melanin, which determines skin pigmentation and provides protection from ultraviolet radiation and other external factors. Regulation of pigmentation involves many factors essential for development, regeneration, and aging of melanocytes and their precursors as well as the factors involved in synthesis of melanin, formation, transport and distribution of melanosomes and melanocyte-specific transcription factors that control the expression and function of all these genes.

This review focused on origination and differentiation of melanocyte progenitor cells in embryogenesis and adulthood, their localization and role in skin and hair pigmentation. Particular attention was paid to the factors involved in or affecting processes of normal melanogenesis, pigmentation abnormalities due to genetic and epigenetic factors, and the processes of cell aging. The authors underlined that melanogenesis and the pigment packing and transportation to epithelial cells are complex and multifactorial processes determined by many external and internal factors, such as performance of genes, enzymes, structural proteins, and effects of hormones and medicines. Age-related changes in cells and the body as a whole are serious factors of pigmentation disorders. Despite numerous studies, information about possibilities of influencing the processes of aging or pathological disorders of skin pigmentation is extremely scarce. Identification and understanding processes involved in melanogenesis and mechanisms of changes in the functioning of human skin melanocytes will facilitate understanding the pathogenesis of pigmentation disorders and help developing new, highly effective drugs for prevention and treatment of diseases or age-related changes, specifically for prevention or reducing the risk of skin cancer.

Keywords: melanocyte; melanogenesis; skin pigmentation; skin aging.

For citation: Djussoeva E.V., Kolokoltsova T.D., Saburina I.N. Human skin melanocytes: their role in normal and pathological conditions. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2019; 63(3): 110-117. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.110-117

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 08.04.2019

Кожа является жизненно важным органом, создающим физический барьер, служит основным защитным механизмом от патогенов, обезвоживания и агрессивного воздействия окружающей среды. Под воздействием внутренних и внешних факторов, кожа часто реагирует, изменяя пигментацию. Влияние окружающей среды, например, ультрафиолета (УФ), определенные лекарственные средства и химические соединения, а также эндокринные факторы вызывают временные (например, во время беременности) или постоянные (например, в процессе старения организма) изменения цвета кожи.

Меланоциты – один из важных типов клеток кожи человека, которые отвечают за процессы ее пигментации, защиты от ультрафиолетового излучения и других факторов внешнего воздействия. Высокая частота нарушений процессов, обеспечивающих пигментацию, а также высокая вероятность повреждения кожи при травмах подчеркивают актуальность понимания механизмов меланогенеза, изучения источников стволовых клеток, исследования факторов, влияющих на их дифференцировку в меланоциты.

Цель обзора – анализ современных данных литературы по меланоцитам кожи человека, источнику их в эмбриогенезе и взрослом организме, процессу их дифференцировки и функциональной активности меланоцитов в норме и патологии.

Меланоциты: их роль, морфология и локализация в организме. Меланоциты являются высокоспециализированными клетками, вырабатывающими пигмент меланин, определяющий цвет кожи. Большинство их располагается в коже, внутреннем ухе, пигментированной части эпителия сетчатки глаза, а также сосудистого слоя сетчатки глаз и в других органах, включая сердце и центральную нервную систему. В коже человека они, в основном, локализованы в базальном слое эпидермиса, но также в дерме, волосяных фолликулах. В коже мышей меланоциты расположены только в волосяных фолликулах и в голых областях эпидермиса или дермы, таких как хвост, ухо и лапа [1].

Меланоциты имеют вид разветвленных клеток, тело которых лежит в базальном слое эпидермиса, а длинные отростки идут в шиповатый слой [2]. Эпидермальные меланоциты прикреплены к базальной пластинке с помощью рецепторов интегрин, а к окружающим кератиноцитам с помощью E-кадгериновых контактов [3]. Обычно они имеют длину около 7 мкм, хотя их размер может варьировать. Как правило, от 1000 до 2000 меланоцитов находится на одном квадратном миллиметре кожи или приблизительно от 5% до 10% клеток в базальном слое эпидермиса. Показано, что относительное количество этих клеток примерно

одинаково для обоих полов и для всех рас. Отдельная популяция меланоцитов находится в волосяных фолликулах и участвует в пигментации волосков. Существует мнение, что различия в окраске кожи определяются относительной активностью этих клеток, а не их количеством [3].

Меланоциты синтезируют меланин: черно-коричневый (эумеланин) или желто-красный (феомеланин), создавая разнообразие цвета кожи и волос. Меланин является сложным гетерополимером, который поглощает свет ультрафиолетового и видимого спектра, обеспечивая наиболее эффективную защиту кожи от солнечного излучения. Пигментпродуцирующая активность меланоцитов в коже человека сложным образом регулируется кератиноцитами и окружающей стромой [4]. Меланин накапливается в меланосомах, которые транспортируются в отростки (дендриты) клеток. Перенос меланосом достигается, когда кератиноциты охватывают и меланосомосодержащие цитоплазматические дендритные отростки меланоцитов. Из последних они поступают в кератиноциты эпидермиса, где защищают ядерный аппарат от повреждения ультрафиолетовыми лучами, а в дальнейшем разрушаются лизосомами. Показано, что в фетальных клетках кожи человека разрушение меланосом и меланина возможно как в аутофагосомах меланоцитов, так в фагосомах кератиноцитов с участием эндоплазматического ретикулаума [5]. Воздействие ультрафиолетового (УФ) света увеличивает скорость образования меланосом и скорость их доставки в кератиноциты [6, 7]. Кроме УФ и солнечных лучей синтез меланина и его транспорт в эпителиальные клетки активируются меланоцитстимулирующим (МСГ) и адренкортикотропным (АКТГ) гормонами. Показана роль меланоцитов в иммунной защите организма [8].

Меланоциты, характеризуются высокой тирозиназной активностью. МСГ играет важную роль в регуляции дифференцировки меланоцитов в эпидермисе и волосяной луковице, влияет на активность тирозиназы, образование меланосом, их перенос и увеличение дендритогенеза. Установлено, что пролиферативная активность дифференцирующихся эпидермальных меланоцитов новорожденных мышей во время заживления кожных ран контролируется полудоминантными генами [9]. На функциональную активность меланоцитов и, главным образом, меланогенез, значительное влияние оказывают кератиноциты и фибробласты кожи. При культивировании эпидермальных меланобластов в бессывороточной среде отмечено, что фактор роста фибробластов стимулирует устойчивую пролиферацию меланобластов в присутствии дибутирил аденозин 3'-5'-цикли-

ческого монофосфата и кератиноцитов. Показано, что полученный из фибробластов кератиноцитстимулирующий ростовой фактор (KGF) стимулирует дифференциацию и пролиферацию меланобластов человека совместно с циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ), основным фактором роста фибробластов (bFGF) и эндотелином -1 (ET-1), а также неопределенными факторами, происходящими от кератиноцитов. Эти результаты подтверждают, что функциональная активность меланоцитов в эпидермисе и волосистой луковице контролируются не только генетическими, но и другими факторами, такими как гормоны и факторы роста.

Источники клеток-предшественников в эмбриогенезе и взрослом организме. Меланобласты являются клетками-предшественниками меланоцитов в эмбриогенезе и формируются во время гаструляции у развивающегося эмбриона на дорсальном крае нервного гребня (НГ) [10]. Клетки НГ очень мобильны и способны давать начало многим типам клеток, включая меланоциты, которые мигрируют в базальный слой эпидермиса и волосиные фолликулы [11, 12].

На процессы миграции, пролиферации и дифференцировки клеток в меланинпродуцирующие влияют медиаторы, выделяемые клетками дорсальной части нервной трубки, эктодермы и кератиноцитами. В качестве медиаторов могут выступать семейство гликопротеинов WNT, эндотелин 3 (EDN3) и фактор стволовых клеток (SCF), который связывает тирозинкиназу с рецептором *c-kit* в меланоцитах и меланобластах [11, 13, 14]. Показано, что мутации в генах *c-kit* и *SCF* вызывают пьебалдизм, генодерматоз с депигментированными макулами [11]. Образование бипотентных глиально-меланоцитарных клеток зависит от активности генов *Pax3*, *Sox10* и *Wnt* белков [15].

Во взрослом организме меланоциты являются долгоживущими дендритными клетками с медленным клеточным циклом, не имеющими значительного источника стволовых клеток во взрослом организме. Это означает, что если меланоцит повреждается или начинает хуже работать в каком-то отношении, он не может правильно сохранять и передавать кератиноцитам меланосомы, содержащие пигмент. Результатом является местная гипо- или гиперпигментация. Для продолжительного существования организма и его защиты от внешних воздействий необходим источник стволовых или прогениторных клеток. Многие исследования показали, что одним из источников, позволяющим поддерживать и восстанавливать популяцию меланоцитов в зрелой коже, являются стволовые клетки меланоцитов (McSCs), расположенные в волосиных

фолликулах или в области выпуклости волосиного фолликула [14, 16].

В ответ на различные виды повреждений стволовые клетки меланоцитов (McSC), расположенные в выпуклости волосиных фолликулов, могут дифференцироваться в зрелые меланоциты. Группой ученых из Китая и США показано, что после эпиляции мышей McSCs дифференцируются в фолликулярные и эпидермальные меланоциты. Это приводит к гиперпигментации кожи и волос. Результаты этих исследований подтвердили, что эпиляция приводит к эндогенной активации эндотелина 3 (EDN3) в каждом сосочке, вторичных зародышевых клетках волос и эпидермисе [17].

О молекулярных факторах индукции дифференцировки и функционирования меланоцитов известно немного. MITF (микрофальма транскрипционный фактор) является специфическим молекулярным маркером меланоцитов и тесно связан с их развитием. Показано, что мутации в гене MITF человека могут приводить к синдрому Ваарденбурга типа 2 (WS2) и синдрому Титца, которые преимущественно наследуются и связаны с фенотипом болезни гипопигментации и потери слуха [13].

В процессе дифференцировки меланоцитов экспрессия MITF регулируется такими факторами транскрипции, как PAX3 (paired-box 3) и SOX10 (sex-determining region Y (SRY)-box 10) [18-20]. Показано, что FOXD3 и SOX2 подавляют экспрессию гена MITF, активированного PAX3 и SOX10 в клетках НГ, благодаря чему их дифференцировка может смещаться в сторону нейрональной линии. Отмечено, что в регуляции развития меланоцитов участвуют также WNT3A и факторы роста, например, фактор стволовых клеток (SCF, лиганд KIT), эндотелины, эфрин и костный морфогенетический белок 4 (BMP4) [21, 22]. Данные литературы свидетельствуют о сложности, многофакторности и недостаточной изученности процесса дифференцировки меланоцитов. Новые возможности для проведения молекулярно-биологических исследований, в том числе изучения процессов дифференцировки и функционирования клеток, дает использование модели клеток, культивированных *in vitro* [23].

Большинство млекопитающих имеют пигментированный волосиной покров. Ключом к пониманию механизма образования меланина и пигментации волоса является описанная выше популяция стволовых клеток меланоцитов (McSCs), ранее известная как «амеланотические меланоциты». В настоящее время в зрелом волосином фолликуле выделяют 3 группы анатомически и функционально различимых меланоцитов: стволовые клетки меланоцитов (McSCs), клетки-

предшественники меланоцитов и терминально дифференцированные меланоциты. McSCs впервые были идентифицированы в области выпуклости волосяного фолликула, который и в настоящее время считается их главной нишей [13, 24]. Низкая концентрация Pax10, высокие уровни трансформирующего ростового фактора TGF β и повышенная активность Notch защищают McSCs от процесса дифференцировки в меланоциты [25]. Кроме McSCs, здесь присутствуют стволовые клетки волосяного фолликула (HFSC). Обычно HFSC и McSCs мигрируют к основанию волосяного фолликула, дифференцируются в кератиноциты и меланоциты и участвуют в формировании пигментированного волоса. Показано, что в определенных условиях, McSCs из волосяного фолликула могут мигрировать и дифференцироваться в меланоциты базального слоя эпидермиса [14].

Меланоциты формируются в волосяном фолликуле в начале цикла роста волос (фаза анагена) и умирают апоптозом в конце цикла (фаза катагена). Клетки-предшественники, локализованные в области выпуклости волосяного фолликула, могут сохраняться в виде стволовых клеток меланоцитов или дифференцироваться в меланоциты, продуцирующие меланин. Меланосомы, содержащие меланин, переносятся в соседние кератиноциты, что определяет цвет волос. Согласно данным Sarin KY. и Artandi SE. стволовые клетки меланоцитов и прогениторные меланоциты, локализованные в области выпуклости, экспрессируют допахром тауроминазу (Dct) и родственную тирозиназу белок 1 (Trp1), но не имеют фермента тирозиназы (Tyr), регулирующего скорость синтеза пигмента, поэтому они не продуцируют меланин [13]. В анагенной фазе цикла роста волос клетки-предшественники дифференцируются в зрелые меланоциты, которые производят ферменты, необходимые для синтеза меланина (Trp1, Dct и Tyr).

В результате оркестрового поведения популяций этих стволовых и прогениторных клеток, кератиноциты волосяного матрикса, которые содержат переданные меланоцитами меланин, собираются и формируют пигментированные стержни волос. В ответ на ранение или ультрафиолетовое облучение McSCs могут выйти из фолликулярной ниши стволовых клеток, мигрировать к базальному слою эпидермиса и дифференцироваться в функциональные эпидермальные меланоциты [26]. Эти факты позволяют объяснить, что шрамы кожи очень часто гипопигментированы и это происходит из-за разрушения волосяного фолликула.

Несмотря на множество проведенных исследований, остается открытым вопрос о возможном существовании других ниш стволовых клеток меланоцитов.

Показано, что мультипотентные дермальные стволовые клетки, выделенные из крайней плоти человека, где отсутствуют волосяные фолликулы, дифференцировались в меланоциты. В трехмерной модели кожного эквивалента сферообразующие клетки дифференцировались в HMB45-положительные меланоциты (маркер клеток меланомы человека), которые мигрировали из дермы в эпидермис и располагались среди кератиноцитов базального слоя аналогично пигментированным меланоцитам, выделенным из эпидермиса [16, 27, 28]. Исследование этих фактов может значительно изменить наши представления о влиянии ранних эпигенетических или генетических факторов на трансформацию меланоцитов и получить новые данные о причинах нарушения пигментации кожи. Понимание механизмов функционирования целого ансамбля клеток в коже и ее регенерации представляет особый интерес для биоинженеров, поскольку при создании заменителя кожи необходимо решать не только проблемы восстановления кожного покрова, но и проблемы меланогенеза и пигментации.

Меланогенез. Пигментация кожи является важной фенотипической чертой человека. Процесс продукции меланина в меланоцитах называется меланогенезом. Показано, что меланоцит взаимодействует с эндокринной, иммунной и центральной нервной системами, а его пигментпродуцирующая активность также регулируется внешними факторами, такими как УФ излучение и лекарственные препараты [29]. Меланин выполняет не только защитную, но и иммунорегуляторную роль. Показано, что перенос подкисленных меланин-содержащих меланосом из меланоцитов в соседние кератиноциты в наружном слое эпидермиса может принимать участие в подкислении рогового слоя пигментированной кожи и, таким образом, повышает не только барьерную функцию кожи и целостность/плотность рогового слоя, но и оказывать антимикробное действие [8].

Несмотря на множество проведенных исследований, условия регуляции пигментации кожи и волос до сих пор полностью не понятны. Показано, что ультрафиолет активирует ростовой фактор на поверхности клеток и цитокиновые рецепторы, что запускает каскад сигнальных путей, регулирующих экспрессию множества генов [30]. Отмечается центральная роль тирозиназы в качестве ключевого фермента при иницировании меланогенеза. Последняя тесно связана с 6ВН4-зависимой фенилаланингидроксилазой (phenylalanine hydroxylase, PAH) и изоформой тирозингидроксилазы I (tyrosine hydroxylase isoform, THI), что подтверждает известную концепцию работы 3 ферментов для иницирования пигментации [31]. Ме-

ланогенез — это сложный биохимический процесс, контролируемый в основном тремя факторами: тирозиназой, которая окисляет тирозин до 3,4-дигидроксифенилаланина (DOPA), родственным тирозиназе белком 1 (TyRP-1), и родственным тирозиназе белком 2 (TyRP-2). Также показано, что контроль пигментации кожи осуществляется с участием более 150 генов [3]. Одним из важных уровней контроля является связывание меланоцит-стимулирующего гормона с рецептором меланокортина-1 (MC-1R) на меланоцитах. Ферменты, контролирующие меланогенез, транспортируются в меланосоме, где биохимические процессы происходят в защищенной среде. Пигмент формируется в меланосомах, которые транспортируются в кератиноциты и создают защитный «зонтик» над ядром. Полиморфизмы в MC-1R контролируются относительными количествами трех ключевых ферментов. Снижение TyRP-1 и TyRP-2 приводит к выработке феомеланина, коричнево-красного пигмента с низкими фотозащитными свойствами. Этот тип пигмента наблюдается у рыжеволосых людей и связан с пониженной защитой от солнца, повышенным фотостарением и более высоким уровнем возникновения меланомы и немеланомного рака кожи. Ультрафиолетовый свет может трансформировать меланоциты в злокачественную меланому, самую опасную форму рака кожи [32].

Эпидермальные кератиноциты человека экспрессируют NMDA-рецептор 1 (N-methyl-D-aspartate), стимуляция которого приводит к увеличению количества филоподий, а его блокирование антагонистом к уменьшению их количества. Эти морфологические изменения сопровождаются дезорганизацией микрофиламентов β -тубулина во внутриклеточном цитоскелете. Есть мнение, что NMDAR управляет переносом меланосом, способствуя их доставке, в то время как его антагонист МК-801 (Dizocilpine) влияет на внутриклеточное перераспределение β -тубулина и формирование филоподий между меланоцитами и кератиноцитами [33]. Авторы полагают, что NMDA-рецептор-зависимая передача сигналов участвует в процессе переноса меланосом и связана с притоком кальция, перераспределением белков цитоскелета, образованием дендритов и филоподий. Детальное понимание процесса переноса меланосом имеет решающее значение для разработки методов лечения гипер- и гипопигментных нарушений кожи.

Таким образом, анализ литературы показал, что меланогенез является сложным и многофакторным процессом, регулируемым не только внешними факторами, но также на молекулярном и генетическом уровнях. Механизм меланогенеза окончательно не определен. Отмечено, что важную роль в процессе меланогене-

за играют следующие группы факторов: структурные белки меланосом, ферменты, необходимые для синтеза меланина, и белки, необходимые для транспорта и распределения меланосом [34, 35]. Любые нарушения функций этих ферментов или белков вызывают нарушения пигментации, список которых регулярно обновляется и публикуется на сайте Европейского общества исследований пигментных клеток.

Нарушения пигментации. Как уже отмечалось, меланогенез — сложный процесс. Нарушения его могут выражаться в разных дефектах пигментации, классифицируемых как гипо- или гиперпигментация, которые могут быть обусловлены изменением количества меланоцитов или их активности [29]. Как известно, цвет кожи определяет не количество меланоцитов, а количество, размер и распределение меланосом. У людей с бледной кожей меньше меланосом, упакованных в мембраносвязанные комплексы [3]. Данные современной литературы свидетельствуют о большом разнообразии причин нарушения пигментации кожи человека. Показано, что лейкодерма или заболевания, вызывающие «осветление» или «побеление» кожи, могут быть вызваны уменьшением количества меланоцитов, в то время как витилиго является результатом аутоиммунного разрушения меланоцитов. Альбинизм, с другой стороны, вызван дефицитом полностью пигментированных меланосом.

Серьезным нарушением является и увеличение пигмента. Показано, что увеличение выработки пигмента при нормальном количестве меланоцитов приводит к появлению веснушек. Черные «солнечные ожоги» или «чернильные пятна» являются результатом базальной гиперпигментации и повышенного содержания меланина в роговом слое кожи. Невусы являются результатом активной пролиферации меланоцитов, что приводит к формированию доброкачественных образований, в то время как меланомы являются результатом злокачественных новообразований [36]. Приобретенные нарушения гиперпигментации включают в себя старческие лентицины, меланоз Рилия, губную меланозную макулу, эритромеланоз фолликулярной фасции Китамуры, пигментацию, вызванную ультрафиолетовым излучением, химическую или лекарственную пигментацию и многие другие [35].

Отмечено, что серьезной проблемой остаются генетические нарушения меланогенеза. Альбинизм может быть вызван нарушением ряда генов, таких как OCA2, SLC45A2, TYRP1, и HPS1. Согласно данным литературы признано 17 видов окуло-кожного альбинизма. Каждый ген регулирует разные белки, которые играют роль в производстве пигментов. Люди с синдромом Хедиака-Хигаси имеют обильное накопление

гранул меланина из-за аномальной функции микротрубочек [11].

Гиперпигментация, связанная с системными расстройствами, включает нарушения обмена веществ или ферментов (гемохроматоз, болезнь Вильсона, болезнь Гоше, болезнь Нимана-Пика, амилоидоз), эндокринные расстройства (болезнь Аддисона, синдром Кушинга и гипертиреоз) нарушения питания (пеллагра, дефицит витамина В12, дефицит фолиевой кислоты, болезнь бродяги и др.), мастоцитоз, нарушения в продукции коллагена, дисфункцию печени или почек. Гиперпигментация также может быть связана с инфекционными заболеваниями (корь, сифилис) и синдромами ряда заболеваний (болезнь фон Реклингхаузена, синдром Сотоса, синдром ПОЭМС, и др.) [35].

Как уже отмечалось выше, любые нарушения процесса дифференцировки клеток или меланогенеза могут приводить к серьезным изменениям меланоцитов, включая процессы, способствующие развитию опухоли. Отмечено, что основными факторами риска развития меланом являются УФО, фенотип (белая кожа, светлые (голубые) глаза), наличие в анамнезе солнечных ожогов, невусы, наследственность (семейный анамнез меланомы), возраст старше 50 лет [36]. Но самая большая опасность, возникающая вследствие воздействия избытка ультрафиолета, особенно, УФ-В, – это повреждение ДНК меланоцитов [7, 37]. Избыточная инсоляция может спровоцировать неконтролируемое деление меланоцитов и привести к неравномерному распределению повышенной концентрации пигментов в верхнем слое кожи, что обуславливает появление доброкачественного новообразования в виде пигментных пятен (Лентиги), либо формированию меланомы. Считается, что развитие меланомы возникает из-за нарушенного гомеостаза меланоцитов [4, 38]. Меланома (меланобластома) – опухоль, развивающаяся из меланоцитов. Наряду с плоскоклеточным и базальноклеточным раком кожи относится к злокачественным опухолям кожи. По данным ВОЗ, в 2000г. во всем мире было диагностировано более 200 000 случаев заболевания меланомой и имело место 65 000 связанных с меланомой летальных исходов [39]. В программе SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) отмечается, что заболеваемость меланомой возросла на 600% с 1950 по 2000 гг.

Возрастные изменения пигментации кожи и волос. Старение – комплексный биологический процесс метаболических и структурно-функциональных изменений организма, захватывающий как внутренние органы и системы, так и ткани, определяющие внешний облик [40]. Воздействие солнечных лучей является основным экологическим стресс-фактором, который повреждает кожу. А годы накопленного экологическо-

го стресса в клеточных структурах приводят к раннему старению кожи [41]. Нельзя не отметить, что с возрастом в коже происходят значительные структурные и функциональные изменения, включая кожные и эпидермальные истончения, снижение эпидермальной пролиферации и восстановления повреждений, потерю кожной эластичности и появление морщин, а также седина, истончение и потеря волос [42]. Накопление в коже стареющих клеток со временем снижает активность регенеративных процессов в коже, способствуя ее старению. Показано, что кератиноциты и дермальные фибробласты также подвергаются старению в ответ на внутренние и внешние стрессорные воздействия, включая укорочение теломер, перепроизводство активных форм кислорода и воздействие солнечного света [41].

Генетические и эпигенетические механизмы широко вовлечены в процессы старения, которые характеризуются широкой индивидуальной вариабельностью, связанной с многообразием плеiotропных генов [43]. В настоящее время известно, что более 350 локусов прямо или косвенно связаны с процессами старения у мышей, мутации многих из этих генов приводят к пигментным расстройствам у человека [35]. Регулирование процесса пигментации включает в себя множество факторов, необходимых для развития, регенерации и старения меланоцитов и их предшественников, а также тех факторов, которые участвуют в синтезе меланина, формировании, транспорте и распределении меланосом и специфических для меланоцитов факторов транскрипции, которые контролируют экспрессию и функцию всех этих генов. Эпигенетические механизмы непосредственно регулируют гомеостаз и регенерацию кожи, но они также влияют на старение клеток, естественные и патологические процессы старения организма [43, 44]. Анализируя современную литературу, авторы подтверждают патогенную роль продуктов конечного гликирования (AGE) в старении и заживлении кожных ран [45].

Несмотря на многочисленные исследования сведения о возможности влияния на процессы старения или патологические нарушения пигментации кожи крайне ограничены. Установлено, что по мере старения активность меланоцитов снижается, делая кожу более восприимчивой к действию УФ. С возрастом меланоциты могут группироваться, приводя к появлению возрастных пигментных пятен или патологическим изменениям кожи. Ученые из Калифорнии полагают, что на процесс старения кожи и функции кератиноцитов и меланоцитов значительно влияет дисфункция митохондрий в фибробластах кожи [42]. Показано нарушение скорости аутофагии или процесса «очистки клет-

ки», снижение скорости протеолиза клеток, что приводит к ускорению старения клетки [46].

Инсоляция, курение, загрязнение воздуха и нарушения питания ускоряют естественное старение. Солнечное облучение, помимо явных рисков возникновения злокачественных новообразований кожи или трансформации предраковых состояний, способствует старению кожи вследствие своего негативного эффекта на эластические волокна [6]. Появляются «сенильные пятна», развивается солнечный эластоз кожи лица и шеи в области наиболее подверженных инсоляции, а следовательно, и наиболее повреждаемых зон [40].

Заключение

Анализ современной литературы показал, что сложный и многофакторный процесс пигментпродуцирующей активности меланоцитов - меланогенез, упаковка пигмента и его передача эпителиальным клеткам зависит от множества внешних и внутренних факторов, включая работу генов, ферментов, структурных белков, влияния гормонов, лекарственных препаратов. Серьезными факторами нарушения защитной функции меланоцитов являются возрастные изменения на организменном и клеточном уровнях, обусловленные генетическими и эпигенетическими факторами. Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют о влиянии разных факторов на дифференцировку меланоцитов, меланогенез и процессы старения, однако детальный механизм их функционирования в норме и патологии до сих пор не ясен. Понимание же процессов меланогенеза, а также механизмов изменения функциональной активности меланоцитов кожи человека облегчит понимание патогенеза нарушений пигментации и позволит бороться с проблемами возрастных изменений, а также разработать новые высокоэффективные препараты для профилактики и терапии кожных заболеваний.

Литература (п.п.: 1; 3-22; 24-38; 41-46 см. References)

2. Быков В. Л. *Частная гистология человека*. СПб; СОТИС, 2011.
23. Сабурин И.Н., Джусоева Е.В., Горкун А.А., Зурина И.М., Кошелева Н.В., Колокольцова Т.Д. и др. 3D культура меланоцитов как тест-система и клеточная модель для изучения патологии меланогенеза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 62(4): 236-29.
39. Ультрафиолетовое излучение и здоровье детей. ВОЗ, *Информационный бюллетень*. № 305 декабрь 2009 г.
40. Юсупова Л. А. Современный взгляд на проблему старения кожи. *Лечащий врач*. 2017; 6: 75-80.

References

1. Metcalfe AD, Ferguson MW. Skin stem and progenitor cells: using regeneration as a tissue-engineering strategy. *Cell Mol Life Sci*. 2008 Jan; 65(1): 24-32.
2. Bikov V.L. *Private human histology [Chastnaya gistologiya cheloveka]*. Saint Petersburg; SOTIS, 2011. (in Russian)
3. Fenner J., Clark R. A. Anatomy, physiology, histology, and immunohistochemistry of human skin. *Skin tissue engineering and regenerative medicine*. 2016; 1: 1-17.
4. Santiago-Walker A. et al. Melanocytes: from morphology to application. *Skin pharmacology and physiology*. 2009; 22(2): 114-21.
5. Xiao L., Zhang R., Zhu W. The distribution of melanocytes and the degradation of melanosomes in fetal hair follicles. *Micron*. 2019; 119: 109-16.
6. Zamarrón A. et al. Fernblock Prevents Dermal Cell Damage Induced by Visible and Infrared A Radiation. *International journal of molecular sciences*. 2018; 19 (8): 2250.
7. Pines A. et al. Differential activity of UV-DDB in mouse keratinocytes and fibroblasts: impact on DNA repair and UV-induced skin cancer. *DNA repair*. 2009; 8(2): 153-61.
8. Hong Y. et al. Melanocytes and skin immunity. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. Elsevier, 2015; 17(1): 37-9.
9. Hirobe T. Structure and function of melanocytes: microscopic morphology and cell biology of mouse melanocytes in the epidermis and hair follicle. *Histology and histopathology*. 1995; 10(1): 223-37.
10. Thomas A. J., Erickson C. A. The making of a melanocyte: the specification of melanoblasts from the neural crest. *Pigment cell & melanoma research*. 2008; 21(6): 598-610.
11. Costin G.E., Hearing V.J. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *The FASEB journal*. 2007; 21(4): 976-94.
12. Ernfors P. Cellular origin and developmental mechanisms during the formation of skin melanocytes. *Experimental cell research*. 2010; 316(8):1397-407.
13. Sarin K. Y., Artandi S. E. Aging, graying and loss of melanocyte stem cells. *Stem cell reviews*. 2007; 3(3): 212-7.
14. Mull A., Zolekar A., Wang Y.C. Understanding melanocyte stem cells for disease modeling and regenerative medicine applications. *International journal of molecular sciences*. 2015; 16 (12): 30458-69.
15. Hou L., Pavan W.J. Transcriptional and signaling regulation in neural crest stem cell-derived melanocyte development: do all roads lead to Mitf? *Cell research*. 2008; 18(12): 1163.
16. Li H. et al. Epilation induces hair and skin pigmentation through an EDN3/EDNRB-dependent regenerative response of melanocyte stem cells. *Scientific reports*. 2017; 7 (1): 7272.
17. Bondurand N. et al. Interaction among SOX10, PAX3 and MITF, three genes altered in Waardenburg syndrome. *Human molecular genetics*. 2000; 9(13):1907-17.
18. Potterf S. B. et al. Transcription factor hierarchy in Waardenburg syndrome: regulation of MITF expression by SOX10 and PAX3. *Human genetics*. 2000; 107 (1): 1-6.
19. Watanabe K. et al. Identification of a distal enhancer for the melanocyte-specific promoter of the MITF gene. *Pigment cell research*. 2002; 15(3): 201-11.
20. Cooper C. D., Raible D. W. Mechanisms for reaching the differentiated state: Insights from neural crest-derived melanocytes. *Seminars in cell & developmental biology*. Academic Press. 2009; 20(1): 105-10.

21. Hirobe T. How are proliferation and differentiation of melanocytes regulated? *Pigment cell & melanoma research*. 2011; 24(3): 462-78.
22. Gola M. et al. Melanocyte stem cells: biology and current aspects. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2012; 18(10): RA155.
23. Saburina I.N., Djussoeva E.V., Gorkun A.A., Zurina I.M., Kosheleva N.V., Kolokoltsova T.D., Skuratovskaya L.N., Repin V.S. 3D culture of melanocytes as a test system and cell model for studying the pathology of melanogenesis. Pathological physiology and experimental therapy. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2018; 62(4): 265-8. (in Russian)
24. Nishimura E.K. Melanocyte stem cells: a melanocyte reservoir in hair follicles for hair and skin pigmentation. *Pigment cell & melanoma research*. 2011; 24(3): 401-10.
25. Kubic J.D. et al. Pigmentation PAX-ways: the role of Pax3 in melanogenesis, melanocyte stem cell maintenance, and disease. *Pigment cell & melanoma research*. 2008; 21(6): 627-45.
26. Chou W.C., Takeo M., Rabbani P. et al. Direct migration of follicular melanocyte stem cells to the epidermis after wounding or UVB irradiation is dependent on Mc1r signaling. *Nat. Med.* 2013; 19: 924-9.
27. Li L., Fukunaga-Kalabis M., Herlyn M. Isolation and cultivation of dermal stem cells that differentiate into functional epidermal melanocytes. *Human Cell Culture Protocols*. Humana Press. 2012; 15-29.
28. Li L. et al. Human dermal stem cells differentiate into functional epidermal melanocytes. *J. Cell Sci.* 2010; 123(6): 853-60.
29. Videira I.F.S., Moura D.F.L., Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2013; 88(1): 76-83.
30. Rittié L., Fisher G.J. UV- light-induced signal cascades and skin aging. *Ageing research reviews*. 2002; 1(4): 705-20.
31. Schallreuter K.U. et al. Regulation of melanogenesis—controversies and new concepts. *Experimental dermatology*. 2008; 17(5): 395-404.
32. Craig S., Earnshaw C.H., Virós A. Ultraviolet light and melanoma. *The Journal of pathology*. 2018; 244(5): 578-85.
33. Ni J. et al. The effect of the NMDA receptor-dependent signaling pathway on cell morphology and melanosome transfer in melanocytes. *Journal of dermatological science*. 2016; 84(3): 296-304.
34. Yamaguchi Y, Hearing VJ. Physiological factors that regulate skin pigmentation. *Biofactors*. 2009; 35: 193-9.
35. Yamaguchi Y., Hearing V. J. Melanocytes and their diseases. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2014; 4(5): a017046.
36. Hsu Y.C., Li L., Fuchs E. Emerging interactions between skin stem cells and their niches. *Nature medicine*. 2014; 20(8): 847.
37. D'Errico M. et al. Cell type and DNA damage specific response of human skin cells to environmental agents. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2007; 614 (1-2): 37-47.
38. Haass NK, Herlyn M: Normal human melanocyte homeostasis as a paradigm for understanding melanoma. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2005; 10: 153-63.
39. *Ultraviolet radiation and children's health. WHO Newsletter*. 2009; December, 305.
40. Yusupova L.A. Modern view on the problem of aging skin. *Lechashchiy vrach*. 2017; 6: 75-5. (In Russian)
41. Orioli D., Dellambra E. Epigenetic Regulation of Skin Cells in Natural Aging and Premature Aging Diseases. *Cells*. 2018; 7(12): 268.
42. Chang A.L. S. Expanding our understanding of human skin aging. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016; 136(5): 897-9.
43. Zhang Q. et al. Systems-level analysis of human aging genes shed new light on mechanisms of aging. *Human molecular genetics*. 2016; 25(14): 2934-47.
44. Ashapkin V.V. et al. Epigenetic mechanisms of peptidergic regulation of gene expression during aging of human cells. *Biochemistry (Moscow)*. 2015; 80(3): 310-22.
45. Van Putte L., De Schrijver S., Moortgat P. The effects of advanced glycation end products (ages) on dermal wound healing and scar formation: A systematic review. *Scars, burns & healing*. 2016; 2: 2059513116676828.
46. Kim H. et al. Autophagy in human skin fibroblasts: Impact of Age. *Int. journal of molecular sciences*. 2018; 19(8): 2254.

Сведения об авторах:

Джусоева Екатерина Витальевна, мл. науч. сотр. НИИОПП, аспирант;

Колокольцова Тамара Дмитриевна, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. НИИОПП, e-mail: kolokoltd@mail.ru;

Сабурина Ирина Николаевна, доктор биол. наук, гл. науч. сотр. НИИОПП.