

© Коллектив авторов, 2009

Т.Э. Боровик¹, С.Г. Макарова¹, С.Н. Дарчия¹, А.В. Гамалева², С.Г. Грибакин²

КОЖА КАК ОРГАН ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

¹Научный центр здоровья детей РАМН, ²Компания «Фризленд Фудс», Москва

В статье представлен обзор современных данных литературы о роли кожи как одного из важнейших органов иммунной системы организма человека и ее участии в формировании врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета. В этом аспекте рассматривается участие различных компонентов кожи (клетки Лангерганса, лимфоциты, кератиноциты, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, меланоциты) и значение баланса Th1- и Th2-типов иммунного ответа для состояния здоровья и особенностей течения различных заболеваний, в частности, кожных проявлений непереносимости белков коровьего молока. Подчеркивается значение использования специализированных продуктов детского питания (смесей-гидролизатов) при этой патологии.

Ключевые слова: кожа, иммунная система, цитокины, иммуноопосредованные заболевания.

Authors present current literature data about role of skin as one of the main organs of human immune system; about its participation in forming of congenital and acquired (adaptive) immunity. They discuss role of different skin components (Langerhans cells, lymphocytes, keratinocytes, mast cells, eosinophiles, basophiles, melanocytes) and balance of Th1/Th2-types of immune response for health state and for peculiarities of clinical presentations in cases of different diseases, including of cow milk proteins intolerance. They emphasize importance of special milk formulas (hydrolyzed formulas) in patients with this pathology.

Key words: skin, immune system, cytokines, immune-mediate diseases.

В манифестации аллергических заболеваний у детей первого года жизни одно из ведущих мест занимают кожные проявления [1, 2]. В одном из наших предыдущих обзоров рассматривались механизмы развития пищевой аллергии у детей [3]. К настоящему времени накоплена большая научная информация о роли самой кожи как важнейшего органа, участвующего в иммунном ответе организма [4]. В настоящем обзоре рассматриваются современные взгляды на роль кожи как одного из важнейших органов иммунной системы (ИС) организма человека.

Кожа представляет собой самый большой орган человеческого организма. Уникальная роль кожи состоит в том, что она является барьером между организмом и окружающей его средой [5].

Кожа состоит из двух неразделимых слоев – эпидермиса и дермы и представлена многочисленными видами клеток и вспомогательных структур,

каждая из которых имеет самостоятельное значение. Защитная функция кожи заключается в ее способности участвовать в поддержании гомеостаза путем регуляции испарения воды, поддержания температуры тела, исключения проникновения микроорганизмов и химических веществ, выработке иммунного ответа на те агенты, которые смогли проникнуть через механический барьер и, наконец, образовании пигмента и кератина для защиты от солнечных лучей [6, 7].

Роль кожи как органа ИС заинтересовала исследователей сравнительно недавно. Эта функция является важной составляющей в поддержании гомеостаза и позволяет по-новому взглянуть на различные иммунологически опосредованные заболевания [8, 9].

Кожа является важной составной частью ИС и в значительной степени может расцениваться как пограничный орган иммунной защиты [10, 11].

Контактная информация:

Боровик Татьяна Эдуардовна – д.м.н., проф., руководитель отдела питания здорового и больного ребенка НИЦЗД РАМН

Адрес: 119991 г. Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62

Тел.: (499) 132-26-00, E-mail: nutrborovik@rambler.ru

Статья поступила 01.11.09, принята к печати 20.01.10.

Именно кожа нередко принимает на себя первый контакт с различными возбудителями – бактериями и вирусами, грибами и простейшими. Если при этом коже удастся в полной мере осуществить свою барьерную функцию, то внутренняя среда организма бывает сохранена. Если в результате каких-то воздействий защитная функция и целостность кожных покровов нарушена, то организм оказывается в критической ситуации, как это, например, отмечается при ожогах значительных участков кожи [12].

Механизм иммунной защиты с участием кожных покровов в широком плане можно разделить на два типа: с участием врожденного иммунитета и с участием приобретенного (адаптивного) иммунитета.

Врожденный иммунитет. Первая и важнейшая защитная функция кожи связана с врожденным иммунитетом [13–15]. Наиболее дифференцированным слоем эпидермиса является роговой слой (*stratum corneum*), который принимает на себя первый контакт с окружающей средой. Этот физический барьер состоит из внеклеточных липидов и кератинизированных клеток, и он проницаем только для воды и некоторых некрупных молекул. Некоторые липидные компоненты, выделяемые роговым слоем (*sebaceous lipids*, гликофинголипиды, свободные жирные кислоты), обладают антимикробной активностью. Резидентная микрофлора кожи также конкурентно подавляет рост патогенных микроорганизмов. С секретами потовых и сальных желез на поверхность кожи выделяются антибактериальные антитела, преимущественно в виде IgA [16].

Приобретенный (адаптивный) иммунитет. В коже представлен полный набор механизмов иммунной защиты. Этот тип иммунного ответа является антиген-специфическим и связан с функцией иммунологической памяти [17, 18]. Компонентами этой системы являются клетки Лангерганса и другие антиген-презентирующие клетки, резидентные и мигрирующие лимфоциты, а также эндотелиальные клетки, которые в совокупности осуществляют активный иммунный контроль [19, 20]. Этот комплекс получил название «кожно-ассоциированная лимфоидная ткань» (*skin-associated lymphoid tissue*) по аналогии с конъюнктивально-, бронхо- и гастроинтестинально-ассоциированной лимфоидной тканью [21].

Кожа обладает способностью к полномасштабному иммунному ответу, включая I и IV типы реакций гиперчувствительности [22, 23]. За счет этого появляется возможность возникновения таких сложных иммунных реакций со стороны кожи, как атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, крапивница и ангионевротический отек, а также кожные проявления лекарственной непереносимости.

Клетки Лангерганса. Основными антиген-презентирующими клетками кожи являются клет-

ки Лангерганса [24]. Они содержат характерные цитоплазматические органеллы, напоминающие по виду теннисные ракетки и получившие название «гранулы Бирбека» [25]. Их роль заключается в распознавании и презентации антигена. Эти клетки происходят из костного мозга, но проникают в эпидермис плода уже в I триместре беременности, и в дальнейшем во время беременности их количество возрастает. У взрослого они составляют от 2 до 8% всех эпидермальных клеток, но только они содержат значительные количества антигенов МНС II класса в нормальном, невоспаленном эпидермисе. Кроме того, клетки Лангерганса содержат многочисленные клеточные поверхностные антигены и мембрано-ассоциированные белки, включая CD1a, CD4, CD45, S100, T200, Fc-рецепторы для IgE, C3-рецепторы, АТФ-азу, ICAM-1, ICD18, LFA-3 [26]. Клетки Лангерганса нестабильны, а, напротив, весьма динамичны, они мигрируют в слой эпидермиса и из него, изменяют свой поверхностный фенотип, свою локализацию и степень зрелости. Основной их функцией является презентация антигена наивным Т-клеткам эпидермиса, с чего и начинается иммунная реакция [27, 28].

К другим антиген-презентирующим клеткам кожи и региональных лимфатических узлов относятся дермальные дендриты (в слое дермы), фолликулярные дендритические клетки (в лимфузах), моноциты, макрофаги и В-клетки [29–32].

Лимфоциты. Неотъемлемой частью кожной ИС являются циркулирующие лимфоциты [33]. В здоровой коже все экстравакулярные лимфоциты относятся к Т-клеточному типу. Большинство из этих Т-клеток экспрессируют α - β -рецептор [34]. Периваскулярные и периаднексальные области дермы содержат 90% Т-лимфоцитов. Большинство лимфоцитов кожи находится в активированном состоянии и имеет HLADR и IL2-рецепторы. Помимо этих дермальных лимфоцитов, в коже присутствует примерно такое же количество CD4-хелпер-индуцированных и CD-8-супрессор-цитотоксических лимфоцитов. Тот факт, что соотношение лимфоцитов в коже отличается от их соотношения в периферической крови, свидетельствует о самостоятельности кожного пула лимфоцитов [35].

Процесс миграции между периферической кровью и кожей регулируется молекулами клеточной адгезии на поверхности лимфоцитов, эндотелиальных клеток и кератиноцитов [36–38]. К этим молекулам относятся кожный лимфоцит-ассоциированный антиген (CLA) и лимфоцитарный функционально-ассоциированный антиген (LFA-1) на лимфоцитах, молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) на кератиноцитах и эндотелиальных клетках и молекула эндотелиальной клеточно-лейкоцитарной адгезии 1 (ELAM 1), а также Р-селектин и Е-селектин на эндотелиальных клетках [39]. Когда происходит местная кожно-специфическая антигенная стимуляция или даже неспецифичес-

кая травма или воспаление, то продуцируются локальные цитокины, включая IL1, интерферон γ (IFN γ) и фактор некроза опухоли α (TNF α). Эти цитокины регулируют семейства молекул селектинов и иммуноглобулинов (ICAM-1 и ELAM-1), поэтому эффекторные лимфоциты с рецепторами для этих макромолекул привлекаются локально, посредством связывания и диапедеза в слое дермы и эпидермиса, и инициируют Т-клеточно-опосредованный иммунный ответ [40].

γ - Δ -Т-клетки (γ/Δ T-cells) экспрессируют Т-клеточный рецептор, используя γ - и Δ -гены, в отличие от α - и β -генов, как у большинства других Т-клеток [41]. У многих из этих клеток отсутствуют CD4- и CD8-рецепторы (их называют «double negative T-cells»). Эти γ/Δ Т-клетки могут распознавать антигены, презентированные наряду с CD1a антигеном, включая небелковые антигены на клетках Лангерганса, микобактериальных антигенах и различных белках млекопитающих, подвергнутых тепловому шоку. Такие подвергнутые тепловому шоку белки (heat shock proteins) представляют собой большую группу макромолекул, которые могут быть экспрессированы многочисленными типами клеток после воздействия различных повреждающих факторов, включая высокую температуру, гипоксию, ионизирующую и неионизирующую радиацию, вирусные инфекции, малигнизацию. Уникальный подкласс Т-клеток обеспечивает самый первый этап защиты при воздействии различных вредных факторов, включая антигенные стимулы, в частности, белки теплового шока.

Кератиноциты. Кератиноциты являются наиболее многочисленными клетками эпидермиса [42]. Они представляют собой не просто структурный компонент, но являются иммунологически активными. Кератиноциты могут играть роль в инициации клеточно-опосредованного иммунного ответа в коже посредством выброса интерлейкинов (IL) и экспрессии молекул адгезии.

Кератиноциты стимулируют IL1, который секретируется либо под воздействием других цитокинов, либо вследствие непосредственного повреждающего действия на клетки [42]. Кератиноциты содержат запас IL1 для последующего его выброса под влиянием соответствующего стимула для инициации местного и, вероятно, системного ответа. Клетками-мишенями для IL1 являются другие кератиноциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги, фибробласты и гладкомышечные клетки. Благодаря аутокринному и паракринному действию, IL1 может регулировать экспрессию рецепторов на клетках-мишенях и индуцировать активацию других кератиноцитов. Активированные кератиноциты синтезируют и секретируют IL1 и способствуют выбросу других цитокинов, способствующих поддержанию и усилению иммунного ответа.

Активированные кератиноциты также могут влиять на приток и отток лимфоцитов и других

мигрирующих иммунных клеток в кожу и из кожи посредством селективной экспрессии различных молекул адгезии, таких как ICAM-1 [43]. Взаимодействие молекул адгезии кератиноцитов с рецепторами лимфоцитов (например, ICAM-1-LFA-1) с образованием конъюгатов является неотъемлемой частью процесса миграции лимфоцитов в кожу. Такое взаимодействие описано при целом ряде воспалительных дерматозов, например, при аллергическом контактном дерматите, псориазе, красном плоском лишае, злокачественных новообразованиях кожи (например, при Т-клеточной лимфоме).

Кроме синтеза цитокинов и экспрессии молекул адгезии, кератиноциты могут непосредственно участвовать в клеточно-опосредованном иммунном ответе за счет экспрессии МНС-молекул класса II. В нормальной, невоспаленной коже кератиноциты экспрессируют только МНС-антигены I класса. Но в воспаленной коже происходит инфильтрация Т-лимфоцитами, секретирующими IFN γ , который способен индуцировать транзиторную экспрессию антигенов МНС II класса на поверхности кератиноцитов.

Тучные клетки, эозинофилы и базофилы. В коже присутствуют тучные клетки, эозинофилы и базофилы [44]. Они участвуют в кожных иммунных реакциях при различных воспалительных дерматозах и обнаруживаются в очагах злокачественного перерождения [45].

При поступлении аллергена в сенсibilизированный организм он достигает мест сосредоточения тучных клеток с зафиксированными специфичными к нему IgE-антителами и, связываясь с ними, вызывает их активацию и дегрануляцию. В результате высвобождается большое количество ферментов, медиаторов воспаления, хемокинов – факторов для привлечения других эффекторных клеток, в частности базофилов и эозинофилов. Активированные базофилы продуцируют IL4 и IL13, способствуя притоку клеток-участников воспаления [46]. Кроме продукции цитокинов и других растворимых факторов воспаления, базофилы экспрессируют также костимуляторную молекулу CD40L и индуцируют повышение продукции IgG₄ и IgE В-клетками.

Содержание эозинофилов в коже возрастает при аллергической реакции, когда происходит дегрануляция тучных клеток. Эозинофилы захватывают гистамин и разрушают его при помощи фермента гистаминазы, а также участвуют в разрушении токсинов белкового происхождения, чужеродных белков и иммунных комплексов [47]. Продуцируемые эозинофилами базисный и катионный протеин, пероксидаза, воздействуя на иммунокомпетентные клетки, главным образом, мастоциты, способствуют повышенному высвобождению из них гистамина, лейкотриенов (ЛТ), в том числе ЛТС, фактора активации тромбоцитов,

которые, как известно, играют существенную роль в патофизиологической фазе реакций гиперчувствительности. Поэтому если ранее приток в воспалительный очаг активированных эозинофилов рассматривался в качестве пассивной реакции, то в настоящее время тканевая эозинофилия предстает активным феноменом, «ответственным» за некоторые патологические процессы и в первую очередь за аллергическое воспаление.

Меланоциты. Лишь недавно была раскрыта активная роль меланоцитов в кожном иммунном ответе. Как и кератиноциты, эти пигмент-продуцирующие клетки могут как сами синтезировать разные биологически активные соединения, так и реагировать на них [48].

Меланоциты продуцируют ряд цитокинов, которые выступают в роли медиаторов дермального и эпидермального воспалительного процесса. Они могут экспрессировать IL1, IL3, IL6, IL8, моноцитарный, хемотаксический и активирующий фактор, гранулоцитомакрофагальный колониестимулирующий фактор, TNF α и TGF β . Специфические цитокины и нейропептиды, действующие на меланоциты, могут повысить экспрессию меланоцитов и способны влиять на секрецию этих медиаторов воспаления.

Меланоциты непостоянно экспрессируют молекулы адгезии, но этот процесс можно индуцировать *in vitro* посредством IFN γ , TNF α , IL1a, IL6 и IL7. Цитокины могут также оказывать другие аутокринные и паракринные эффекты, оказывая влияние на их рост, дифференцировку и способность к синтезу меланина.

Значение баланса Th1 и Th2. По своему цитокиновому профилю CD4+ Т-лимфоциты подразделяются на Th1 и Th2, что имеет принципиально важное значение для клеточноопосредованного и гуморального иммунитета [49]. Баланс между Th1- и Th2-цитокинами исключительно важен для клинической манифестации кожных заболеваний, будь то воспалительный, инфекционный или неопластический процесс [50, 51]. Цитокиновый статус непостоянен, а изменяется под влиянием множества факторов, включая размер и природу антигена, генетическую способность ИС хозяина отвечать на этот антиген, а также в зависимости от факторов внешней среды, таких как сопутствующие инфекции, другие заболевания или ультрафиолетовое облучение [52].

Одним из характерных клинических примеров является такое тяжелое заболевание, как лепра (проказа), вызванная *Mycobacterium leprae*. В одних случаях у пациентов с туберкулоидной лепрой выявляется высокий клеточный иммунитет с незначительными клеточными поражениями, содержащими небольшое количество микроорганизмов, и преобладанием Th1-цитокинов (IL2 и IFN γ). Напротив, при лепроматозной лепре выявляется низкий клеточноопосредованный иммунитет при выраженных кожных поражениях с высоким содержанием лепрозных бактерий и преобладанием Th2-цитокинов (IL4 и IL10).

Как отмечалось, цитокиновый статус является динамичным и иммунные нарушения эволюционируют наряду с клиническими проявлениями. Полагают, что в будущем станет возможным терапевтическое использование IL2 или IFN γ в целях изменения баланса Th1/Th2 в благоприятном для каждого пациента направлении.

Почти все кожные заболевания удастся оценить по характеру (соотношению) Th1/Th2 [53]. Достаточно характерными примерами служат контактный дерматит с его Th1-преобладанием и, наоборот, атопический дерматит с преобладанием Th2-ответа [54]. При лейшманиозе клинические и иммунные сдвиги почти идентичны таковым при лепре. Высказывается мнение, что иммунотерапия этих заболеваний является делом не столь отдаленного будущего.

В заключение следует отметить, что успешная терапия кожных манифестаций непереносимости белков коровьего молока (БКМ) у детей должна строиться с учетом современных научных данных о роли кожи – именно как важного органа ИС – в патогенезе возникающих клинических проявлений. В составе «терапевтической триады» (лекарственная терапия, диетотерапия, местное лечение) диетотерапии отводится одно из ведущих мест. Нативные БКМ поддерживают существование «порочного круга», разорвать который удастся только с помощью специализированных продуктов детского питания – смесей-гидролизатов [55]. В практической деятельности удобно пользоваться «семейством» смесей-гидролизатов (Фрисолак ГА – Фрисопеп – Фрисопеп АС), имеющих различную степень и различный субстрат гидролиза и отвечающих широкому спектру клинических показаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Союз педиатров России, 2000.
2. Пампура А.Н. Пищевая аллергия у детей. М.: Московский НИИ педиатрии и детской хирургии, 2007.
3. Боровик Т.Э., Грибакин С.Г., Макарова С.Г. и др. Механизмы развития пищевой аллергии. Педиатрия. 2007; 86 (4): 128–134.
4. Bos J. Skin immune system: Cutaneous immunology and clinical immunodermatology. 2nd ed. CRC Press, 2004.
5. Акимов В.Г. Физиология и биохимия кожи в норме и при патологии. В кн.: Патология кожи. Под ред. В.Н. Мордовцева и Г.М. Цветковой. М.: Медицина, 1993; 1: 118–161.
6. Wilkinson JD. Dermatology in focus. Churchill Livingstone, 2005.
7. Gaedert A. Healing skin disorders: Natural treatment for dermatologic conditions. North Atlantic Books, 2003.
8. Персина И.С. Иммунная система кожи в норме и при патологии. В кн.: Патология кожи. Под ред. В.Н. Мордовцева и Г.М. Цветковой. М.: Медицина. 1993; 1: 162–213.
9. Скрипкин Ю.К., Лезвинская Е.М. Кожа – орган иммунной системы. Вестн. дерматол. 1989; 10: 14–18.
10. Зимина И.В., Лопухин Ю.М., Арион В.Я. Кожа как иммунный орган: клеточные элементы и цитокины.

Иммунология. 1994; 1: 8–13.

11. Ярилин А.А. Кожа как часть иммунной системы. *Materia medica*. 1994; 2: 7–36.

12. Чернуха А.М. Кожа и ее значение в жизнедеятельности организма (вместо введения). В кн.: Кожа. Под ред. А.М. Чернуха и Е.П. Фролова. М.: Медицина, 1982; 1: 7–19.

13. Вавилов А.М., Лезвинская Е.М. Имунокомпетентные структуры кожи и их роль в развитии первичных кожных лимфом. *Арх. патол.* 1996; 6: 7–12.

14. Цветкова Г.М., Гетлинг З.М. Морфология нормальной кожи человека. В кн.: Патология кожи. Под ред. В.Н. Мордовцева и Г.М. Цветковой. М.: Медицина, 1993; 1: 23–26.

15. Murphy JE, Robert C, Kupper TS. Interleikin-1 and cutaneous inflammation: a crucial link between innate and acquired immunity. *J. Invest. Dermatol.* 2000; 114: 602–608.

16. Hart DNJ. Dendritic cells: unique leukocyte populations which control the primary immune responses. *Blood*. 1997; 90: 3245–3287.

17. Banachereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 1998; 392: 245–252.

18. Banachereau J, Briere F, Caux C. Immunobiology of dendritic cells. *Ann. Rev. Immunol.* 2000; 18: 767–811.

19. Medzhitov R, Janeway C. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell*. 1997; 91: 295–298.

20. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Rev. Immunol.* 2001; 1: 135–145.

21. Дубровская М.И., Мухина Ю.Г., Кафарская Л.И., Шумилов П.В. Современные представления о механизмах формирования иммунного ответа слизистой оболочки кишечника у детей раннего возраста. Трудный пациент. 2006; 6: 3–8.

22. Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway CA et al. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science*. 1999; 284: 1313–1318.

23. Воробьев А.А., Быков А.С., Караулов А.В. Иммунология и аллергология. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова. М.: МИА, 2003; 7: 193–195.

24. Geissmann F, Dieu-Nosjean MC, Dezzutter C et al. Accumulation of immature Langerhans cells in human lymph nodes draining chronic inflamed skin. *Exp. Med.* 2002; 196: 417–430.

25. Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C et al. Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity*. 2000; 12: 71–81.

26. Jacob T, Udey MC. Epidermal Langerhans cells: From neurons to natural adjuvants. *Adv. Dermatol.* 1999; 14: 209–258.

27. Персина И.С. Клетки Лангерганса — структура, функция, роль в патологии. *Арх. пат.* 1985; 2: 86–93.

28. Merad M, Manz GM, Karsunky H et al. Langerhans cells renew in the skin throughout life under steady-state conditions. *Nature Immunol.* 2002; 3: 1135–1141.

29. Banachereau J, Briere F, Caux C. Immunobiology of dendritic cells. *Ann. Rev. Immunol.* 2000; 18: 767–811.

30. Robert C, Fuhlbrigge RC, Kieffer JD et al. Interaction of dendritic cells with skin endothelium: a new perspective on immunosurveillance. *Exp. Med.* 1999; 189: 627–636.

31. Wollenberg A, Wagner M, Gunther S et al. Plasmacytoid dendritic cells: A new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *Invest. Dermatol.* 2002; 119: 1096–1102.

32. Shortman K, Liu Y. Mouse and Human dendritic cell subtypes. *Nature Rev. Immunol.* 2002; 2: 151–161.

33. Butcher EC, Picker LJ. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science*. 1996; 272: 60–66.

34. Picker LJ, Martin RJ, Trumble A et al. Differential expression of lymphocyte homing receptors by human memory-effector T-cells in pulmonary versus cutaneous immune effector

sites. *Eur. J. Immunol.* 1994; 24: 269–277.

35. Warnock RA, Askari S, Butcher EC et al. Molecular mechanisms of lymphocyte homing to peripheral lymph nodes. *Exp. Med.* 1998; 187: 205–216.

36. Picker LJ, Michie SA, Rott LS et al. A Unique phenotype of skin associated lymphocytes in humans: Preferential expression of the HECA-425 epitope by benign and malignant T cells at cutaneous sites. *Am. J. Pathol.* 1990; 136: 1053–1068.

37. Fuhlbrigge RC, Kieffer JD, Armerding D et al. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSCL-1 expressed on skin-homing T-cells. *Nature*. 1997; 389: 978–981.

38. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell*. 1994; 76: 301–314.

39. Girard JP, Springer TA. High endothelial venules (HEVs): specialized endothelium for lymphocyte migration. *Immunol. Today*. 1995; 16: 449–457.

40. Kunstfeld R, Lechleitner S, Groger M. HECA-452+T cells migrate through superficial vascular plexus but not through deep vascular plexus endothelium. *Invest. Dermatol.* 1997; 108: 343–348.

41. Campbell JJ, Haraldsen G, Pan J et al. The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T-cells. *Nature*. 1999; 400: 776–780.

42. Steinhoff M, Brzoska T, Luger TA. Keratinocytes in epidermal immune response. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 1: 469–476.

43. Brakebusch C, Grose R, Quondamatteo F et al. Skin and hair follicle integrity is crucially dependent on beta 1 integrin expression on keratinocytes. *EMBO*. 2000; 19: 3990–4003.

44. Biedermann T, Knelling M, Mailhammer R et al. Mast cells control neutrophil recruitment during T-cell mediated delayed type hypersensitivity reactions through tumor necrosis factor and macrophage inflammatory protein 2. *Exp. Med.* 2000; 192: 1441–1452.

45. Yanagihara Y, Kajiwara Y, Basaki Y et al. Cultured basophils but not cultured mast cells induce human IgE synthesis in B cells after immunologic stimulation. *Clin. Exp. Immunol.* 1998; 111: 136–143.

46. Devouassoux G, Foster B, Scott LM et al. Frequency and characterization of antigen-specific IL4 and IL13-producing basophils and T-cells in peripheral blood of healthy and asthmatic subjects. *Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 811–819.

47. Fukuda T, Gleich GJ. Heterogeneity of human eosinophils. *J. Clin. Immunol.* 1989; 83: 369–373.

48. Agar N, Young AR. Melanogenesis: a photoprotective response to DNA damage. *Mutation Res.* 2005; 571 (1–2): 121–132.

49. Murphy KM, Ouyang W, Farrar JD. Signaling and transcription in T-helper development. *Ann. Rev. Immunol.* 2000; 18: 451–494.

50. Austrup F, Vestweber D, Borges E et al. P- and E-selectin mediate recruitment of T-helper-1 but not T-helper-2 cells into inflamed tissues. *Nature*. 1997; 385: 81–83.

51. Von Andrian UH, Mackay CR. T-cell function and migration. *NEJM*. 2000; 343: 1020–1034.

52. Kupper TS, Chua AO, Flood P et al. Interleikin-1 gene expression in cultured human keratinocytes is augmented by ultraviolet irradiation. *Invest. Dermatol.* 1987; 80: 430–436.

53. Sornasse T, Larenas PV, Davis KA. Differentiation and stability of T-helper 1 and 2 cells derived from naive human neonatal CD4+ T-cells, analysed at the single-cell level. *Exp. Med.* 1996; 184: 473–483.

54. Kupper TS. Immune and inflammatory process in cutaneous tissues: mechanisms and speculations. *Clin. Invest.* 1991; 87: 753–759.

55. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Казакова С.Н. и др. Смеси на основе гидролизатов белка в профилактике и диетотерапии пищевой аллергии у детей. *Леч. врач.* 2008; 7: 32–35.