

## СЪВРЕМЕНЕН ПОГЛЕД ВЪРХУ ЕМБРИОЛОГИЯТА НА КОЖАТА И НЕЙНОТО КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ

Доц. Д-р Мариана Трашлиева  
[www.trashlieva.eu](http://www.trashlieva.eu)

**Много кожни заболявания** се развиват изключително или предимно в детската възраст. Много хронични дерматози също започват при деца, но проявите им са различни от тези при възрастни. **терапевтичните възможности** също не се отличават само по дозировката.

Да не забравяме, детето не е умален възрастен а същество, с коренно различен облик и прояви!

Ембриологията **обхваща** развитието на един организъм от оплождането на яйцеклетката до окончателното образуване на всички негови органи и системи.

**Изследванията** в областта на кожната ембриология дават възможност да се открият интимните взаимодействия между епителните, васкуларните, неврогенните и съединителнотъквни компоненти, които участват в моделирането на функционално активния орган – кожа. Уврежданията на тези тъкани или взаимоотношения могат да станат причина за възникването на различни кожни промени и заболявания.

**Наличието на дискретни** нарушения в кожната ембриогнеза при първото раждане може да бъде последвано от повишен риск за патология при последваща бременност.

Минимални пигментни нарушения като «safe-au-lait» **петна**, хемангиоми, невуси или вродени кисти, появили се при първото дете могат да се последват от по големи малформации и дисплазии при следващото

Уврежданията на ембриото причинени от тератогенни въздействия преди раждането са известни под името ЕМБРИОПАТИИ.

Най-важните кожни структури се развиват и оформят м/у 12 та и 24 –а гестационна седмица. Най-критичният период на тератогенно влияние обхваща диапазона м/у 18 и 85 ден след оплождането.

Задълбочените познания за развитието на кожата и нейните придатъци в различните ембрионални периоди е основна предпоставка и условие за коректна интерпретация на фетоскопично и ултразвуково контролираните фетални биопсии.

До сега са известни над 7000 генетично зависими заболявания, но само около 1000 от тях могат да се диагностицират чрез пренатална диагноза на молекулярните механизми които ги управляват. За някои от тях електронно микроскопското морфологично изследване е от решаващо значение

### ЕМБРИОЛОГИЯ НА КОЖАТА.

В еволюцията на гръбначните животни в това число и човека процеса на кератинопоеза и образуването на вроговяващ плосък епителен слой има решаващо значение за **успешната адаптация в условията на враждебната околна среда.**

**КЕРАТИНИТЕ** са интрацелуларни цитоплазматични протеинни филаменти, които отговарят за стабилната структура на кератиноцитите. Кератинопоезата започва в съвсем ранните периоди на бременността. Някои кератини съществуват продължително, други са характерни само за ранните периоди на развитието, трети се откриват значително по-късно. Фоликуларните кератини имат различна структура от тези намиращи се в интерпапиларния епидермис.

През 8-та гестационна седмица/2 л.м./настъпват фундаментални промени, които обуславят трансформацията на ембриона във фетус, обратното развитие на хрилните дъги и структурирането на лицето. Едновременно с това започва образуването на плацентата. Появата на преаурикуларни дефекти /заешка уста, вълча паст и др./ се

обясняват с нарушения и увреждания именно в този период.

**Кожата и нейните придатъци** :косми,нокти,мастни ,потни ,жлези и т.н. произхождат от 2 ембрионални слоя

Епидермисът води началото си от ектодермата.Кожните придатъци ,обаче ,макар с ектодермален произход се развиват под влияние на мезодермални сигнали т.к.чрез кръвоносните съдове се осигурява тяхното хранене.Ектодермален произход имат още гръдните жлези,зъбният емаил, но невралните плаки и Лангерхансовите клетки имат смесен екто-мезодермален произход.

**Дермата** с всички свои компоненти произхожда от втория зародишев слой **Мезодерма**.

Ектодермата- първият зародишев слой става забележим към 10-12 –я ден, а мезодермалният слой малко по-късно към 18-19 ден след оплождането.

**Перидермата** с нейните едри кубоидални клетки с микровили,богати на колаген се развива в 4-тата гестационна седмица. Тя покрива слоя на оформилите се от ектодермата базални клетки. на вече двуслойния епидермис Перидермата е една метаболитно активна пермеабилна бариера,която съществува само в началото на вътреутробното развитие.Тя експримира Кератините 4/13, 8/18 ,и19.В течение на последващото съзряване ,когато лежащите под нея епителни клетки започват да вроговяват,тя постепенно загубва своите защитни функции и претърпява обратно развитие. Тази регресия се осъществява до края на 2-я триместър на бременността в резултат на Апоптоза-процес на програмирана клетъчна смърт и след това . перидермалните клетки се разпръскват в Амниалната течност.

Промените настъпили в перидермалните и епителни клетки са толкова характерни за отделните стадии на развитие и съзряване ,че могат да бъдат използвани ,като сигурен диагностичен критерий за плода.Вече са създадени специфични моноклонални антитела,които са в състояние да предизвикат различно оцветяване на перидермалните клетки в зависимост от стадия на развитие в който се намират.

В 15-та гестационна седмица фоликуларният епидермис става многослоен.Видовете Кератин стават адекватни на тези при зрелите клетки с K5/14 в базалните клетки и K 1/10 в супрабазалните кератиноцити.

Между 12 и14 г.с.започва кератинизацията на интерфоликуларните кератиноцити.Тя се характеризира с появата на телцата на Odland и кератохиалинови гранули.Формирането на последните е свързано с експресията на Profilaggrin/Filaggrin .След 5-я лунарен месец гранулите се забелязват вече в средните и даже в горните епидермални слоеве.Многослоен плоско епителен епидермис е характерен за фетус в 24-26-та г.с.,по същото време вроговяването приключва окончателно .

**Дейминази** се наричат ензимите,зависими от калцевите йони,които под влияние на мигриращи ,съдържащи аргинин протеини се разпадат на цитролинови деривати.Тази реакция е много важен етап в окончателното клетъчно диференциране и в процесите на интеграция и дезинтеграция на кератиновите филаменти.

През 8-та г.с.в епидермиса се появяват първите неепителни клетки- **Меланоцити** и **Лангерхансови клетки**.Вероятно кератиноцитите регулират точно тяхния брой в феталната ,а по-късно и в неонаталната човешка кожа.

**Меркеловите клетки** се забелязват за пръв път в 15-18 г. с.,пръснати върху палмо-плантарните участъци на феталния епидермис.В началото те са многобройни и много приличат на кератиноцити ,но до края на бременността видимо намаляват.

В първото тримесечие се оформя граничната зона между епидермиса и дермата С развитието на кожните слоеве се увеличава броя на т.н.“gap junction /цепнатовидни кл.връзки/ ,“които имат съществено значение по време на феталното развитие.

Между 8 и10 г.с. се оформят напълно хемидесмозомите ,закотвящите филаменти и

фибрили свързващи епидермиса и базалната мембрана с подлежащата дерма.

В началото на развитието си граничната зона е плоска ,но след 12-та г. с.тя показва тенденция към папиломатозно нагъване. В края на 1-я триместър структурата на **Базалната мембрана** с нейните компоненти lamina lucida и lamina densa може да се сравни с тази на доносено новородено

**Ембрионалната дерма** произхождаща от мезодермалния слой има мрежовидна структура съставена от голямо количество меземхинни клетки и Основна субстанция ,която съдържа много вода и хиалуронова киселина. благоприятстващи клетъчната морфогенеза и миграция..Матриксът съдържа още Колагени тип 1,3,5.

Между 5и7- та г.с. в дермата се откриват единични ендотелни клетки,които постепенно се увеличават и изграждат дермалните крвоносни съдове които осъществяват микроциркулацията и храненето на епидермиса .Клетъчното богатство на дермата постепенно намалява и се замества от преобладаваща фиброзна съединителна тъкъв.В края на първото 3 месечие по протежение на базалната гранична зона се откриват първите фибробласти , по късно броят им нараства и те се подреждат хоризонтално в дълбоките пластове на ретикуларния слой ,който заедно с ретикуларния се диференцират в периода м/у 11 и12 г.с.По същото време се идентифицира и продуцирания от фибробластите **еластин**

Подкожната мастна тъкъв –subcutis- се развива в относително по-късните стадии на ембриогенезата.Първите струпвания от мастни клетки се забелязват едва в 18-та г.с.

Базалните кератиноцити формират не само епидермалните слоеве,но индуцират още и формирането на кожните придатъци.**Ноктите** се появяват в10 –та г.с. В 12-та започва развитието на **еккринните потни жлези** по длани и стъпала, а в 13-та се формират **дерматоглифите**. **Космените фоликули** се развиват м/у 8 и18 г. седмица и се локализируют наи-напред по брадичката и горната устна. Веждите и скалпа.Появилият се при развитието им Laminin10 има важно значение за развитието на фетуса, което следва кранио-каудална посока. **Мастните жлези** се формират и стават функционално активни в 15 г.с. Тогава започва образуването на **Vernix caseosa**- смес от себумна секрция,епидермални липиди ,излющени епидермални клетки и кл. детрит.След 20-та г.с.тялото и краиниците с изключение на длани и стъпала , glans penis и малките лабии постепенно се покриват с финни лануго косми

#### **Регенеративни възможности на ембрионалните тъкани.**

Ембрионалният епидермис показва твърде различни реепителизационни механизми в сравнение с епидермиса на възрастни индивиди.. Те не се базират и не изискват кератиноцитна миграция чрез ламеларно-липоидно движение. За това епителизацията се осъществява с помоща на т. н“aktin cabel“,които издърпва клетъчните детайли към повърхността и заздравяването на раневите дефекти вътреутробно става без цикатрис.

С този факт се обяснява високата количествена и качествена способност за регенерация на ембрионалната кожа. Предстои изясняване на интимните механизми на този репаративен процес..Неговото осветляване може да оптимизира в бъдъще лечението на трудно заздравяващи улкуси.

Вече е осъществимо успешното вътреутробно оперативно лечение на фетуси с малформации в назолабиалната област , при което се постигат по-добри козметични резултати.

Кожната морфогенеза през ембрионалния и фетален периоди е един динамичен процес ,който се базира на паралелни явления на формиране на епителни слоеве,инициране на кожни придатъци и образуване и разрушаване на съпътстващи структури ,къквато е перидермата. Установено е стратифициране,хоризонтално разширяване на структурите,загуба на специфични фетални клетки от перидермата,последвани от диференциране на зрял епидермис.

Хореографията на тези сложни и динамични процеси изисква една високо

диференцирана иерархично подчинена контролна система. Към нея се причислява програмираната смърт- Apoptosis,едновременно с взаимодействията м/у растежните фактори и адхезионните молекули..

За благоприятното функциониране на морфогенетичните механизми влияят транскрипционни фактори ,рецептори,клетъчни.адхезионни молекули и връзки ,които отговарят за предаването на сигналите ,както и растежни фактори,ензими и транспортни протеини.

Може да се обобщи че лигандите на TGF- $\beta$  фактор Суперфамилия, са най-важните морфогени при гръбначните.Т.н.SMAD протеини са сигнални медиатори ,които могат да потискат или стимулират клетъчната морфогенеза ,т.е. те са неините фитбек регулатори.Тяхното управляване по време и пространство има фундаментално значение в Ембриогенезата .

Съвременните изследвания на кожа от трансгенни мишки промениха напълно становищата за възникването и развитието на Генодерматозите.Напр.Мишки с доминантно онаследена липса на рецептори за Ретинова киселина показват нарушения в диференциацията на епидермалните кератиноцити.Негативна доминантно онаследена Мутация предизвиква онаследяема хетерозиготна Мутация и поражда промени в кодираните протеини , които от своя страна също имат негативно въздействие върху функциите на протеините/кодират алели от див тип./

Болните мишки имат, тънка гладка ,лесно ранима кожа.Това показва ясно огромното значение на ретиновите рецептори за развитието на здрава кожа.Обратно трансгенни мишки с повишена екскреция на TGF- $\alpha$  показват промени показващи епидермална Хиперплазия., а други при които е повишена TGF- $\beta$  експресиата имат обратно атрофична,гладка кожа .Трансгенни мишки с доминантно онаследяван негативен тип 2 Рецептор за TGF- $\beta$  имат дебела нагъната кожа ,която при хистологично изследване показва ясно Хиперплазия с Хиперкератоза.

Съществото значение за кожната Морфогенеза имат процесите на клетъчна миграция и адхезия.Исключително важно значение за развитието на космения фоликул има екскрецията на протеина Cadherin .Променливата по време експресия на Tenasin, Proteoglikani и адхезионни молекули е също много съществена за правилното протичане на фоликуларната морфогенеза на човешката кожа

### **Клинично значение на кожата като ектодермален и мезодермаен орган.**

Кожните структури се диференцират от външния и среден зародишеви листове.Спелмаан обяснява противоположните 3- и дименционални взаимодействия на зародишевите листове и лансира за тях понятието «организационни полета». Той отразява координацията на кожното формиране чрез времеви или пространствени взаимодействия м/у двата пласта.

Епителните структури на кожата- кожните придатъци се формират предимно от външния /ектодермален и средния / мезодермален/слоеве на ектодермата, но се намират под мезодермално влияние. Меланоцитите и невралните структури от невроектодермата. Смушенията в трансформацията на меланобластите в меланцити става под влиянието на мутацията на C-kit рецептор и води до клиничните прояви на Pibaldismus.Нарушенията в образуването на меланозомния матрикс може да предизвика появата на cafe au lait петна.Генетично свързаните нарушения в синтеза на Тирозиназа предизвикват различни форми на Albinismus.Нарушената регулация в деградацията на Меланозмите е вероятната причина за възникването на Апигментните невуси.

Дермата и неините компоненти произхождат от Мезодермата Дермалният мезенхим контролира трансформацията на ектодермата в зрял епидермис.Лангерхансовите клетки,макрофагите, мастоцитите,фибробластите,мускулната и мастна тъкани произхождат от Мезодермата.Мутацията на Endoglein ,които е TGF- $\beta$  свързващ протеин

е причина за M.Osler/Teleangiectasia hereditaria/.Syn.Marfan е предизвикан вероятно от мутация на протеина Fibrilin Syn.Ehler-Danlos и подобни могат да се обяснят с мутации при образуване на колагенните влакна.При тези вродени съединително-тъканни синдроми е възможно понастоящем извършването на преимплантационна диагноза .

Клиничното значение на Mastergena/Homeobox-gen/ за Ембриологията на кожата , се демонстрира с много клинични примери Неговите действия се влияят от системните Ретиноиди.Тяхното неблагоприятно влияние като морфогени за развитието на крайниците е вече добре обективизирано.Те имат основно значение за антеро-постериорното диференциране.Именно с тератогенитета на Ретиноидите в/у Номеobox гена се обясняват по- често срещаните малформации на крайниците у новородени,чиито родители са премали продължително препарати съдържащи Ретинова к-на

Syn.Apert/акроцефалосиндактилия с( хипоплазия на средната част на лицето и синдактилия) се свързва с Мутации на Рецептор 2 на фибробластните растежни фактори.

Мутации на един свързващ клетка с клетка ген се свързват с Dysplasia ektodermalis an-hypohidrotika ,Skin-fragility Syn.,EES-/ectrodactyly –ectodermal dysplasia -cleft lip/palet/Syn.,AEC/anciloblefaron-ectodermal dysplasia cleft lip/paleta/Syn.както и Trichotiodistrofia Пример за рецепторна Мутация,която е предизвикала смущения в развитието на зародишните листа могат да бъдат Apert Syn. и Kraniosynostosis .

**Мозаичните прояви** на Кожните болести могат да се обяснят със следните механизми

-:когато 2 клетъчни популации с различна генна активност причиняват функционална клетъчна мозаичност

- чрез геномен ефект .причиняващ междинна автозомна постзиготна мутация.

Генетично обусловените мозаични структури,могат да предизвикат най-различни кожни промени напр,нишковидни,петнисти,линеарни ,да са едностранни или дисиминирани.Наи често се срещат линеарни промени ангажиращи обширни повърхности

.За 1 път те са описани системно в 1905 год. от **Blaschcko**.Тези линии вероятно отговарят на дорзо-вентралното развитие и израстване на ембрионалните клетъчни популации. Линеарните кожни помени се свързват с по ранни соматични мутации или с едностранни гаметни такива.За тяхното обяснение се използва и т.н. Лионска хипотеза , лансирана от MeryLeon.,известна като « лионски ефект»

Известно е че женските соматични клетки притежават по2 X хромозоми. В ранните фази на Ембриогенезата /12-16 ден\ след оплождането едната от тях /маичина или бащина/се инактивира.Но решението коя да бъде ликвидирана е приоритет на дъщерните соматични клетки.Така се получава Мозаика от 2 функционално различни кл. популации Чрез подобен механизъм може да се обясни защо една носителка на X-хромозома с Вродена хипохидротична ектодермална дисплазия има нормално функциониращи потни жлези в определени участаци на тялото,а в други участъци потната секреция е силно намалена.

Има X хромозомни заболявания .\които се откриват само у жени поради това че при Мъжете същата Мутация предизвиква интраутеринна смърт,а Жените преживяват благодарение на генетичната Мозаика. Все пак съществуват,макар и по рядко мъже с това ген. заболяване.Това се обяснява с възможността някои от тях да притежаа XXУ кариотип получен чрез една половин хроматидна мутация в Гаметата или чрез соматична мутация в ранните стадии на Ембриогенезата.Пример на подобен Мозаицизъм в Дерматологията е Incontinentio pigmenti s. Syn.Bloch-Sulzberger,Christ-Siemens Syn.,GorlinSyn./Hypoplasia focalis dermae/ и др

. Особена форма на функционален Мозайцизъм е CAILD Syn.,които включва линейни кожни промени със своеобразна латерализация по линиите на Blaschko. Предполага се че е възможно да е засегнат цял клетъчен клон ,които е възникнал при инактивирането на X-хромозомата при едновременно въздействие на едно от «организационните полета» в/у Ембриогенезата.

Линейни невуидни промени които се откриват при Епидермалните невуси могат да бъдат обяснени с постзиготна соматична Мутация в ранните стадии на Ембриогенезата или с обратна полухроматидна Мутация в Гаметата.

При Hyperkeratosis linearis epidermolytica се касае за Мозаика на Кератин 1/10 Мутация .Ако тя съществува по продължително ,тогава следват проявите на Erythrodermia ichthioziformis congenita bullosa при която Кератин 1/10 се открива във всички клетки.

Сегментните прояви на автозомно доминантните генетични заболявания се обясняват с 2 механизма :по тип-1вариант една нова Мутация провокира парциална хетерозигота и с това причинява изключително сегментни кожни промени. При тип-2 вариант автозомно доминантните сегментни заболявания се представят изключително интензивно редом със съществуващо причинено от соматична Мутация заболяване ,вследствие загуба на хетерозиготи./Happle/Различните форми на интраиндивидуални прояви представят различията на хетерозиготите.

Съвременното определение за невус се свързва с явлението Мозаицизъм ,според Happle ,Невусите са видими,добре контурирани,продължително съществуващи кожни промени и са проява на генетично обусловен Мозаицизъм.Такава генетична Мозаика по правило е следствие на постзиготна Мутация.

### **Пренатална диагноза**

Пренаталната диагноза /ПД/ ангажира усилията на голям брой специалисти: Педиатри,гинеколози генетици, дерматолози,хистопатолози.Тя е показана при редица генодерматози ,които водят до интраутеринна смърт,ограничават продължителността на живота или влошават неговото качество. Неиното извършване става само при съгласие на родителите.

Причините за възникване на генни заболявания се дължат на промени в ДНК ,които могат да засегнат единични гени /генни мутации/ или цяла хромозома.В резултат възниква генетично заболяване,което засяга няколко члена на една фамилия,принадлежащи към едно или повече поколения.Тук се включват и гензаболявания резултат от спонтанни мутации,при които липсват данни за наследствена обремененост.

Поради относително късното развитие на кожата и придатъците и /22-24 г.с./ранното вземане на фетален материал няма особена диагностична стойност,освен в случаите когато молекулярния гендефект води до биохимични промени.Трансвагинална или трансабдоминална биопсия на хорионни вѐси също дава възможност за биохимични изследвания и дори за създаване на клетъчни култури от хорионни клетки.

Амниоцентезата след 14 г.с.позволява изследване на околоплодни води при предполагаемо обменно заболяване.Например : да се установи активността на ензима

Стероидсулфатаза при X-хромозомна рецесивна Ихтиоза.

При фамилии с висок риск за генетично заболяване е препоръчително да се извършва *in vitro* оплождане претхождано от преимплантационна диагностика.Тя предполага извършване на ДНК изследване на една клетка в перида м/у 3 и 8 клетъчен стадии,без това да се отрази на растежа на останалите клетки .Ако се установи дефект,не се извършва имплантиране

## Развитие на Кератинни по време на кожната Ембриогенеза

Стадии	Епит.структура	Кератинобразуване
Ембр.кожа	Перидерм Базални клетки	Маркери за примит.еп.кл.К8,18,19 Пролифер.Ма-ер\K16\ М-р за базални кл.К5,14
Кератинизация	Перидерм Интермедиерни кл. Базални кл.	К8,81,19 иK16 М-р за вроговяване K10 К8,18,19 М-р К8,18,19,16
Фоликул.кератиниз.	Фоликул	М-рK1 и10.К 7,8

Преимпл. Диагност.	Хорионни въси биопсия	Амниоцентеза	Фетоскопична биопсия
1=====4=====8=====12=====16=====20=====24=====г.с.			

Ембрионален период

Фетален период

пренатална диагностика

Перидерм		K5/14 K1/10	Нокти	Субкутис	Интерфоликуларна Кератинизация	
1	4	8	12	16	20	24 гест.сед
жл.		Меланоцити		Филагрин		Еккр.потни
		Лангерхансови кл. Меркелови кл.		Кератохиалин		по тялото
		Колаген I,III,IV,VII Laminin,съдове.нерви	Мастни жл.,Фоликули Потни жл.палмоплантарно Ретикуларен и Папиларен сл.			

**ОСНОВНИ МОМЕНТИ ВЪВ ЕМБРИОНАЛНОТО И ФЕТАЛНО РАЗВИТИЕ НА КОЖАТА.**