



Блинова Софья Анатольевна

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ОРГАНИЗМНИНГ ЭПИТЕЛИАЛ РЕЦЕПТОР ХУЖАЙРАЛАРИ. МЕРКЕЛ ХУЖАЙРАЛАРИ

Блинова Софья Анатольевна

Самарканд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

EPITHELIAL RECEPTOR CELLS OF THE BODY. MERKEL CELLS

Blinova Sofya Anatolyevna

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Адабиётларни қўриб чиқиш шуни кўрсатадики, 19-асрда кашф этилган Меркел ҳужайраларининг морфофункционал хусусиятларини ўрганишга қизиқиш шу кунгача сусаймаган. Ушбу ҳужайраларнинг бир нечта фенотиплари мавжудлиги аниқланди, улар терининг қўп қатламли эпителиясининг базал қатламида ва оғиз бўлиши ва қиннинг шиллиқ пардаларида жойлашган. Комплекслар терида ҳам пайдо бўлиши мумкин. Барча ҳужайралар нейроэндокрин ҳужайраларнинг структуравий ва иммунохистохимёвий хусусиятларига эга. Уларнинг аксарияти орқа миёна тугунлари нейронларининг афферент учлари билан боғлиқ. Улар билан бирга Меркел ҳужайралари морфологиясига эга, аммо нервлар билан синаптик алоқасиз ҳужайралар тасвирланган. Меркел ҳужайраларининг механотрансдукциядаги роли турли усуллар билан исботланган, улар енгил тактил стимуллари қабул қилиш, тегиниш ва моддий нарсаларнинг қирралари ва тўқималарини таҳлил қилиш учун жавобгардир. Шу билан бирга, Меркел эпителия ҳужайралари ёки сезгир асаб тугунлари бу жараёнда ҳал қилувчи аҳамиятга эга еканлиги тўғрисида турли хил тахминлар пайдо бўлади ва бу жараёнда иккала ҳужайралар ва асаб тугунларининг мураккаб иштироки ҳақида далиллар мавжуд. Механорецептор функциясидан ташқари, Меркел ҳужайралари бир қатор бошқа функцияларни бажаради. Меркел ҳужайраларини ўрганишнинг турли жиҳатлари нафақат нормал ва касаллик шароитида мураккаб ҳиссий механизмларни тушунишга аниқ ҳисса қўшади, балки замонавий сенсорли қурилмаларни моделлаштириш ва такомиллаштириш учун ҳам қўлланилади.

Калит сўзлар: Меркел ҳужайраси, тери, эпителий рецепторлари ҳужайралари.

Abstract. A review of the literature reveals continued interest in studying the morphofunctional properties of Merkel cells, discovered in the 19th century. Several phenotypes of these cells have been established; they are located in the basal layer of the stratified epithelium of the skin and the mucous membranes of the oral cavity and vagina. They can also form complexes in the skin. All cells exhibit structural and immunohistochemical characteristics of neuroendocrine cells. Many of them are associated with the afferent terminals of neurons in the spinal ganglia. Cells with Merkel cell morphology, but lacking synaptic contacts with nerves, have also been described. Various methods have demonstrated the role of Merkel cells in mechanotransduction; they are responsible for the reception of light tactile stimuli, touch, and the analysis of the edges and texture of tactile objects. Various theories have emerged regarding whether the decisive role in this process lies with epithelial Merkel cells or sensory nerve endings. There is also evidence of a complex involvement of both cells and nerve endings. In addition to their mechanoreceptor function, Merkel cells perform a number of other functions. Various aspects of Merkel cell research contribute not only to our understanding of the complex mechanisms of sensory function in health and disease but are also used to model and improve modern sensor devices.

Key words: Merkel cell, skin, epithelial receptor cells.

Клетки Меркеля впервые были описаны в 1875 году немецким гистологом Фридрихом Зигмундом Меркелем. Меркель описал крупные бледные клетки, тесно контактирующие с утолщенными терминальными разветвлениями мие-

линизированных афферентных нервных волокон («дисками Меркеля»). Он предположил, что они выполняют осязательную функцию кожи. Позднее было подтверждено, что эти структуры выполняют функцию механорецепторов в различ-

ных типах кожи всех позвоночных. Однако до настоящего времени среди традиционных пяти чувств клеточная и молекулярная основа восприятия прикосновения позвоночных остается наименее изученной. Изучение функциональных возможностей органов чувств представляется важным также и для моделирования сенсорных устройств [18].

Строение клеток Меркеля. Клетки Меркеля (КМ) лучше всего идентифицируются на электронномикроскопическом уровне по характерным признакам (дольчатое ядро, пальцевидные протоплазматические выпячивания в части клетки, противоположной нервному окончанию, и гранулы с плотной сердцевиной в части цитоплазмы, обращенной к нервному окончанию). Для световой микроскопической идентификации низкомолекулярные цитокератины, особенно СК20, являются высокоспецифичными маркерами КМ в коже. Однако другие типы эпителиальных клеток также дают положительную реакцию на СК20. Следовательно, не каждая клетка, положительная по СК20, является КМ. Иногда в эпидермисе и дерме млекопитающих встречаются клетки, обладающие вышеупомянутыми признаками, но не контактирующие с нервными окончаниями. Эти клетки не выполняют функции механорецепторов и, как полагают, относятся к диффузной нейроэндокринной системе. Точных данных об их функциях до сих пор нет, и неизвестно, принадлежат ли эти клетки к той же линии развития, что и КМ, контактирующие с нервными окончаниями. Происхождение КМ является предметом противоречивых мнений в литературе. Хотя некоторые авторы утверждают, что КМ происходят из эпидермальных клеток, другие исследования поддерживают точку зрения, что они происходят из нервного гребня. Последнее было неоспоримо доказано у птиц. Совсем недавно, также у млекопитающих, были получены убедительные доказательства происхождения КМ из нервного гребня. Редкий тип рака кожи характеризуется опухолевыми клетками с положительным окрашиванием на СК20 и осмиофильными гранулами. Это открытие привело к появлению термина «карцинома из КМ». Однако пока нет доказательств того, что эти опухоли развиваются из нормальных КМ (с прилегающими нервными окончаниями или без них). Хотя окончания нерва Меркеля четко идентифицированы как медленно адаптирующиеся механорецепторы у млекопитающих, существуют разногласия относительно места процесса механоэлектрической передачи. Высокая частота потенциалов действия, с которой эти рецепторы могут реагировать на синусоидальные стимулы, рассматривалась как аргумент против синаптической передачи, в настоящее время получены неоспоримые доказательства механического повышения

уровня свободного внутриклеточного кальция в КМ, что является необходимым условием любой синаптической передачи. В настоящее время представляется, что глутамат является наиболее вероятным нейромедиатором, хотя специфический рецептор глутамата ещё предстоит идентифицировать [12]. Таким образом, в XXI веке многие вопросы, касающиеся КМ, остаются нерешенными.

КМ расположены не только в гладкой и волосистой коже, но также в некоторых слизистых оболочках. Количество КМ в гладкой коже составляет 20-30 кл/1 мм². Оно особенно велико в эпидермисе кожи ладоней и подошв (200-400 кл/1 мм²) а также в коже эрогенных зон. В эпидермисе волосистой кожи эти клетки малочисленные, очевидно, потому что, во-первых, их много в эпителии наружного эпителиального влагалища волосяного фолликула, а во-вторых, потому, что волосяной фолликул получает обильную сенсорную иннервацию и сам является высокочувствительным сенсорным прибором. В эпителии наружного волосяного влагалища КМ формируют конгломераты. Размеры КМ составляют от 80 до 200 мкм. Часть КМ связана с дендритами чувствительных нейронов черепных и спинальных ганглиев. В таких случаях терминаль дендрита формирует расширение (диск Меркеля или Пинкуса) и вместе с КМ образует структуру, которую относят к несвободным неинкапсулированным нервным окончаниям, отличающимся высокой чувствительностью к внешним раздражителям. При этом в сосочковом слое в непосредственной близости к нервному окончанию (диску Меркеля) очень близко подходят гемо- и лимфокапилляры сосочкового слоя дермы. В связи с этим существует возможность направлять в микрососуды выделяемые клетками пептиды. КМ имеют умеренно развитые органеллы общего назначения. В них развит орган синтеза белка (гранулярная ЭПС) и секрети (комплекс Гольджи), митохондрии, лизосомы, центриоли и пероксисомы. В цитоплазме КМ обнаруживаются нейросекреторные гранулы, имеющие размеры до 200 нм и содержащие, по разным сведениям, бомбезин, энкефалин, эндорфины, вазоинтестинальный полипептид, вещество Р, пептид, относящийся к кальцитониновому гену, нейропептид Y, метионин-энкефалин, нейрокинин, соматостатин и другие полипептиды. Клетки имеют отростчатую форму. Их отростки с помощью десмосом связаны с кератиноцитами базального и шиповатого слоев. В тех клетках, которые связаны с нервными терминалями, нейросекреторные гранулы находятся под участком плазмолеммы, прилегающим к нервной терминали. В гранулах содержатся упомянутые выше нейропептиды и аутокоиды. Функции КМ до конца не исследованы. Их относят к АПУД-системе.

Предполагается, что синтезированные клетками полипептиды осуществляют поддержание пространственной организации эпидермиса. Они контролируют деление базальных кератиноцитов и их дифференцировку. Показано, что в эмбриогенезе КМ направляют вращение в кожу дендритов чувствительных нейронов. В дальнейшем те из клеток, которые связаны с чувствительными нейронами, играют роль высокочувствительных осязательных приборов. Выделяемые клетками нейрогормоны не только модифицируют болевые раздражения, но и являются сильными стимуляторами и модуляторами иммунных реакций. Кроме КМ, связанных с нервными терминалями, как отмечалось, в эпидермисе имеются клетки Меркеля, свободные от этой связи. Для этих клеток характерны некоторые специфические черты строения. Они имеют светлую цитоплазму, а нейросекреторные гранулы у них располагаются не на периферии, а вблизи комплекса Гольджи. Эти клетки имеют не лопастное, как у КМ, связанных с нервными окончаниями, а веретеновидное ядро. Эти клетки имеют немногочисленные отростки и связаны с кератиноцитами немногочисленными десмосомами. Они считаются клетками, подобными КМ, причем их рассматривают как клетки АПУД-системы, участвующие в работе нейроиммунноэндокринной системе кожи [1].

Функциональное значение клеток Меркеля. Различные методы изучения комплексов КМ позволяют исследовать их участие в физиологических и патофизиологических механизмах, несмотря на трудности в изучении этих клеток, в частности, из-за их редкости [3].

Исследования строения КМ вызвало многочисленные предположения об их функциональном значении. Как отмечалось, они характеризуются плотными секреторными гранулами и филаментами цитоскелета. Они прикрепляются к соседним кератиноцитам десмосомами и содержат меланосомы, подобные меланосомам кератиноцитов. Это возбудимые клетки, находящиеся в тесном контакте с сенсорными нервными окончаниями. По данным исследований им приписываются и другие функции. Некоторые авторы считают, что меланосомы в КМ могут участвовать в магниторецепции млекопитающих. В этой модели меланосома, как биологический магнетит, соединена филаментами цитоскелета с механически управляемыми ионными каналами, встроенными в мембрану КМ. Движение меланосомы с изменением электромагнитного поля может открывать ионные каналы, непосредственно создавая рецепторный потенциал, который может передаваться в мозг через сенсорные нейроны. Кроме того, КМ могут участвовать в формировании отпечатков пальцев: КМ в гладкой коже расположены у основания эпидермальных гребней, тип которых

определяет рисунок отпечатков пальцев. Формирование отпечатков пальцев начинается на 10-й неделе беременности после появления КМ. Пролиферация кератиноцитов и процесс деформации, наблюдаемый в базальном слое эпидермиса и приводящий к образованию эпидермальных гребней, могут контролироваться и формироваться КМ. Другие авторы описывают, что связь между мозгом и клетками Меркеля является двунаправленной, и КМ не только поглощают, но и излучают электромагнитные частоты. Следовательно, эфферентные аспекты ладонных и подошвенных нервных окончаний Меркеля могут лежать в основе таких биополевых методов, как Рейки, терапевтическое прикосновение и телекинез. Возможно, что адаптивные географические вариации, такие как цвет кожи, черепно-лицевая морфология и форма волос, являются результатом взаимодействия между факторами окружающей среды и эпигенетической системой наследования. Известно, что факторы окружающей среды вызывают изменения в организме, в то же время они индуцируют эпигенетические изменения в ооцитах, и таким образом адаптивные изменения могут передаваться следующим поколениям. КМ – это мультисенсорные клетки, способные воспринимать почти все стимулы окружающей среды, включая электромагнитное и ультрафиолетовое излучение, температуру, влажность и тип пищи, и, по-видимому, они передают информацию об окружающей среде ооцитам, воздействуя на ядерные рецепторы в ооцитах. Помимо этого, КМ, расположенные в области выпуклости волосных фолликулов, могут определять форму волос благодаря различным паракринным секретам, связанным с циклом роста волос, что приводит к вариациям между популяциями. Таким образом, КМ – это многофункциональные клетки, которые могут сократить разрыв между традиционной медициной и комплементарной медициной, такой как иглоукалывание и Рейки [15]. Тактильный купол — это иннервированная структура в эпидермисе кожи млекопитающих. Состоящий из специализированных кератиноцитов и нейроэндокринных КМ, тактильный купол обладает отличительными молекулярными характеристиками по сравнению с окружающими эпидермальными кератиноцитами. Большая часть исследований функций КМ была сосредоточена на их роли в механосенсорике, в частности, в восприятии легкого прикосновения. В последнее время были получены новые данные о молекулярных характеристиках КМ и клетках их происхождения [32]. Механотрансдукция сенсорных стимулов, связанных с легким прикосновением, считается основной физиологической функцией эпидермальных КМ. Однако недавно было показано, что они также обладают термочувствительностью, что предполагает, что

их роль в физиологическом состоянии кожи выходит далеко за рамки механосенсорики [24].

На данный момент роль КМ в тактильной чувствительности кажется подтвержденной — большинство КМ в коже позвоночных контактируют с сенсорными терминалями и локализируются в областях с высокой тактильной чувствительностью. Более того, у мышей с нокаутом генов КМ отсутствуют реакции SAI (медленно адаптирующиеся афферентные волокна типа I) и наблюдается нарушение поведения, обусловленного текстурой. Электрофизиологические данные подтверждают гипотезу о двух рецепторных участках, где начальные фазовые реакции опосредуются афферентами SAI, а более медленные тонические реакции — КМ. В последнее десятилетие глутамат стал рассматриваться как наиболее вероятный нейромедиатор в комплексе клетка Меркеля-нейрит, но подтверждение этого требует проведения дополнительных экспериментов. Ситуацию еще больше осложняет накопление данных, свидетельствующих о том, что КМ совместно секретируют множество нейроактивных веществ, которые могут быть задействованы не только в механорецепции (трандукция и модуляция), но и в нейроэндокринных функциях, не связанных с механорецепцией. Морфология контактов КМ с нейритами, включающая в себя признаки как быстрой синаптической передачи, так и нейромодуляции на основе пептидов, порождает множество интригующих вопросов [19].

Уже ясно, что КМ представляют собой высокоспециализированные некератиноциты, локализующиеся в чувствительных к прикосновениям областях волосистой и гладкой кожи. Но до сих пор неясно, происходят ли они из эпидермальных элементов или из нервных гребешков. Они играют ключевую роль в механорецепторных, нейроэндокринных и ноцицептивных реакциях. Идентифицированы клетки, сходные по морфологии, точные функции которых неясны. Пролиферация клеток хорошо документирована при патологиях, связанных с гиперплазией нейронов и кератиноцитов. Знание процессов, лежащих в основе спецификации КМ, будет важно для лучшего понимания механизмов заболевания, в которые вовлечены эти клетки. В эпоху высокой заболеваемости карциномой из КМ крайне важно, чтобы они были изучены глубоко как функционально, так и фенотипически [2].

Сенсорные клетки часто принимают специфическую морфологию, которая помогает в обнаружении внешних стимулов. КМ кодируют мягкие тактильные стимулы в коже позвоночных и принимают форму, характеризующуюся остроконечными богатыми актином микроворсинками, которые исходят от поверхности клетки. Механизмы, посредством которых КМ приобретают

эту стереотипную морфологию от предшественников кератиноцитов, неизвестны [8].

Уточнение функции КМ связано с новыми исследованиями. Паннексины представляют собой каналные белки, демонстрирующие функциональное сходство с щелевыми контактами позвоночных и рассматриваемые как трансмембранные каналы высвобождения АТФ. Член этого семейства, называемый паннексином 1, был обнаружен в эпидермисе и кожных придаточных структурах. С помощью иммуногистохимии исследовано, экспрессируют ли человеческие КМ этот белок, поскольку АТФ постулируется как нейротрансмиттер в низкопороговых механорецепторах комплексов КМ-аксона. Иммунореактивность паннексина 1 была обнаружена в цитокератин 20-, хромогранин А- и синаптофизин-позитивных клетках, расположенных в базальном слое эпидермиса. Таким образом, клетки, демонстрирующие иммунореактивность паннексина 1, были идентифицированы как КМ и показали тесный контакт с нервными профилями. Также была подтверждена легкая иммунореактивность паннексина 1 в дермальных кровеносных сосудах. Представленные результаты впервые демонстрируют экспрессию паннексина-1 в КМ человека, что подтверждает идею о том, что АТФ может напрямую или косвенно участвовать в механотрансдукционном процессе в комплексах Меркеля-аксон [4].

Недавние исследования показали, что КМ являются основными местами механотрансдукции, используя каналы Piezo2 в качестве молекулярного преобразователя в дисках Меркеля [11]. В работах последних лет приводятся данные, что восстановление тактильной функции при регенерации повреждений кожи, вызванных такими факторами, как ожоги, неотделимо от функциональной регенерации тактильных рецепторных КМ. Большое количество исследований показало, что КМ проводят точную передачу стимулов механической силы через механически управляемые ионные каналы Piezo2 и выполняют функцию тактильных рецепторов [33]. Каналы Piezo2 экспрессируются в КМ для опосредования механотрансдукции, приводящей к осознанию. Опосредованные Piezo2 токи в КМ потенцируются стабилизатором микротрубочек паклитакселом, но уменьшаются дестабилизатором микротрубочек винкристином. Механически вызванные афферентные импульсы также усиливаются стабилизаторами микротрубочек и подавляются дестабилизаторами микротрубочек. Микротрубочки могут играть важную роль в механотрансдукции Piezo2 в КМ [6].

КМ в полости рта играют определённую роль в распознавании вкуса, так как способствуют

предпочтению употребления масляной эмульсии [27].

Исследование КМ в эпителии влагалища показало отсутствие экспрессии Piezo2 и CGRP, а также низкую экспрессию VIP и SYN, что указывает на их немеханосенсорную и неноцицептивную роль. Иммунофенотипический профиль подтверждает потенциальную эндокринную (паракринную или аутокринную) функцию, отличную от их роли в коже человека. Вероятно, КМ влагалища являются частью его нейроэндокринной системы и поддерживают гомеостаз и регенерацию эпителия влагалища [25].

Роль КМ и сенсорных нейронов в механорецепции. Проведено много исследований для выяснения роли КМ и сенсорных нейронов в механорецепции. Ультраструктура зон синаптического контакта в комплексах КМ и нервов из волосяных фолликулов пазух и куполов осязания различных млекопитающих (голых мышей, крыс, кошек, кроликов, опоссумов и обезьян) была исследована с помощью электронной микроскопии ультратонких срезов перфузионно-фиксированной ткани. Синапсы между КМ и нервами были общей чертой у всех анализируемых видов. Специальное окрашивание дигалловой кислотой и гониометрическое выравнивание способствовали разрешению мембранных и парамембранных синаптических элементов. Синаптический контакт выявил типичные характеристики химического синапса, за исключением пресинаптических прозрачных везикул: утолщение постсинаптической мембраны и плотные выступы на пресинаптической мембране (т. е. мембране КМ). Материал синаптической щели был различим в виде нечеткого покрытия наружных слоев синаптических мембран с редкими мостиками через синаптическую щель. Наличие подчеркивает рецепторную функцию КМ, помимо других возможных функций этой клетки [13].

Соматосенсорные афференты, которые иннервируют кожу, кодируют различные тактильные качества, такие как трепетание, скольжение и давление. Считается, что легкое прикосновение передается соматосенсорными афферентами, чьи тактильные конечные органы избирательно фильтруют механические стимулы. Эти тактильные конечные органы включают афферентные терминалы в ассоциации с ненейронными типами клеток, такими как КМ, кератиноциты и шванновские клетки. Открытый вопрос заключается в том, служат ли эти ненейронные клетки в первую очередь пассивными механическими фильтрами или же они активно участвуют в механосенсорной передаче. Этот вопрос наиболее подробно изучался на КМ. Эти клетки являются эпидермальными клетками, они комплексируются с сенсорными афферентами в областях высокой тактильной

остроты, таких как кончики пальцев, фолликулы вибрисс и тактильные купола. Комплексы КМ с нейритами опосредуют медленно адаптирующиеся реакции I типа (SAI), которые кодируют длительное давление и представляют характеристики объекта с высокой точностью. То, как КМ способствуют уникальным паттернам активации SAI, обсуждалось десятилетиями; однако три недавних исследования на моделях грызунов дают некоторые прямые ответы. Во-первых, записи активности целых клеток показывают, что КМ являются чувствительными к прикосновению клетками с быстрыми механически активируемыми токами, которым требуется Piezo2. Во-вторых, оптогенетика и интактные записи показывают, что КМ опосредуют устойчивую активацию SAI. Наконец, исследования потери функции на моделях трансгенных мышей показывают, что афференты SAI также чувствительны к прикосновению. В совокупности эти исследования идентифицируют молекулярные механизмы механотрансдукции в КМ, раскрывают неожиданные функции для этих клеток при касании и поддерживают пересмотренную модель механосенсорной трансдукции с двумя рецепторными участками [22].

Взаимодействие между эпителиальными клетками и нейронами наблюдается в организации многих органов чувств [17].

Комплекс КМ и нервов – уникальный тактильный рецептор позвоночных, включающий два различных типа клеток кожи. Его присутствие в чувствительных к прикосновению участках кожи было обнаружено более века назад, но функции каждого типа клеток в сенсорной передаче были неясны. Три недавних исследования демонстрируют, что КМ являются механосенсорными клетками, функционирующими в тактильной передаче посредством Piezo2. В одном исследовании сделан вывод о том, что именно КМ, а не сенсорные нейроны, являются основными местами механотрансдукции, тогда как в двух других исследованиях сообщается, что и КМ, и нейроны кодируют механические сигналы [28].

Диск Меркеля, основной тип тактильного концевой органа, состоящий из КМ и Аβ-афферентных окончаний, в большом количестве встречается на кончиках пальцев, тактильных куполах и волосяных фолликулах вибрисс млекопитающих. Диск Меркеля обладает высокой тактильной остротой для физических характеристик объекта, таких как текстура, форма и края. Используя волосяные фолликулы вибрисс мышей, показано, что тактильные стимулы преобразуются КМ в возбуждающие сигналы, которые запускают высвобождение везикулярного серотонина из КМ. Как ионотропные, так и метаботропные 5-гидрокситриптаминовые (5-HT) рецепторы экспрессируются на Аβ-афферентных окончаниях

вибрисс, и что их активация серотонином, высвобождаемым из МС, инициирует Аβ-афферентные импульсы. Эти результаты проясняют, что диск Меркеля является уникальным серотонинергическим синапсом, расположенным в эпидермисе и играющим ключевую роль в тактильной передаче. Эпидермальный серотонинергический синапс может иметь важные клинические последствия при сенсорных дисфункциях, таких как потеря тактильной чувствительности и тактильная аллодиния, наблюдаемые у пациентов с диабетом, воспалительными заболеваниями и проходящих химиотерапию. Это также может иметь отношение к преувеличенным тактильным ощущениям, вызываемым рекреационными наркотиками, которые действуют на серотонинергические синапсы [7].

Механизм восприятия прикосновения остается принципиально неизученным. Комплекс КМ и нервов представляет собой рецептор мягкого прикосновения в коже, который опосредует медленно адаптирующиеся реакции сенсорных волокон Аβ для кодирования тонких деталей объектов. Было установлено, что этот механорецепторный комплекс играет важную роль в восприятии мягкого прикосновения почти 50 лет назад. Однако вопрос о том, воспринимают ли механическую силу сами КМ или афферентные волокна, до сих пор остается предметом дискуссий, а молекулярный механизм механотрансдукции неизвестен. Между КМ и связанными с ними афферентами наблюдаются синапсopodobные соединения, но неясно, являются ли КМ по своей природе механочувствительными, или они могут быстро передавать такую информацию соседнему нерву. Показано, что КМ продуцируют чувствительные к прикосновению токи *in vitro*. Механически активируемый катионный канал, Piezo2, экспрессируется в КМ. Показано, что у мышей с дефицитом Piezo2 в коже, но не в сенсорных нейронах, механочувствительность КМ полностью зависит от Piezo2. У этих мышей медленно адаптирующиеся реакции *in vivo*, опосредованные комплексом КМ и нервов, демонстрируют снижение частоты статической активности нейронов, а также умеренно сниженную поведенческую реакцию на легкое прикосновение. Эти результаты показывают, что Piezo2 является каналом механотрансдукции КМ и предоставляют первые доказательства физиологической роли каналов Piezo2 в механосенсорике у млекопитающих. Кроме того, эти данные подтверждают модель с двумя рецепторными участками, в которой КМ и иннервирующие афференты действуют совместно как механосенсоры. Двухрецепторная система может обеспечить этот механорецепторный комплекс механизмом настройки для достижения высокоэффективных реакций на заданный механический стимул [29].

Результаты исследований указывают на то, что КМ активно настраивают механосенсорные ответы для обеспечения высокой пространственно-временной чувствительности. Более того, эти результаты указывают на разделение труда в комплексе КМ и нервов: КМ передают сигналы статическим стимулам, таким как давление, тогда как сенсорные афференты преобразуют динамические стимулы, такие как движущиеся решетки. Таким образом, комплекс КМ и нервов представляет собой уникальную сенсорную структуру, состоящую из двух различных типов рецепторных клеток, специализированных для различных элементов дискриминативного осязания [20].

КМ — это механосенсорные эпидермальные клетки, которые, как давно предполагалось, активируют нейронные афференты посредством химической синаптической передачи. Для проверки этой гипотезы использован набор классических критериев химической нейротрансмиссии в качестве основы. Секвенирование РНК КМ взрослых мышей показало, что они экспрессируют пресинаптические молекулы и биосинтетический механизм для адренергической передачи. Более того, прижизненная визуализация клеток непосредственно продемонстрировала, что КМ опосредуют зависимое от активности и VMAT высвобождение флуоресцентных аналогов катехоламиновых нейромедиаторов. Вызванная прикосновением активность в афферентах КМ ингибировалась либо пресинаптическим подавлением опосредованного SNARE высвобождения везикул из КМ, либо нейронной делецией β2-адренергических рецепторов. В совокупности эти результаты позволяют выявить как пресинаптические, так и постсинаптические механизмы, посредством которых КМ возбуждают механосенсорные афференты для кодирования легкого прикосновения [14].

КМ объединяются с афферентами Аβ, вызывая медленно адаптирующиеся ответы типа 1 (SA1) на механические стимулы. Однако то, как КМ преобразуют механические стимулы в нейронные сигналы к афферентам Аβ, до сих пор неясно. Разработана биофизическая модель КМ для механической передачи, с включением в нее основных компонентов, таких как потенциалзависимые каналы Ca²⁺ и K⁺, каналы Piezo2, внутренние хранилища Ca²⁺, высвобождение нейротрансмиттеров и деформация клетки. Представлена модель, которая учитывает особенности мембранного потенциала и транзиентов Ca²⁺ в КМ и частично объясняет, как КМ передают механические стимулы через каналы Piezo2 [21].

Холинацетилтрансфераза (ChAT) была идентифицирована как новый и универсальный маркер КМ в коже и тканях полости рта, выявив ранее неизвестный холинергический компонент в

сигнальной системе КМ. Эти результаты предполагают потенциальную роль ацетилхолина в механотрансдукции и тактильной чувствительности. Установление роли ChAT в качестве маркера КМ дает новые представления о соматосенсорной биологии и предоставляет молекулярную основу для изучения холинергических механизмов тактильного восприятия. Эти результаты могут послужить основой для разработки терапевтических стратегий при сенсорных расстройствах кожи и слизистой оболочки полости рта [31].

Развитие КМ. Считается, что механочувствительные КМ имеют ограниченную продолжительность жизни, но существуют разногласия относительно частоты их замены и того, какие клетки-предшественники поддерживают популяцию. В результате введения эмбриональных клеток в среду EdU обнаружено, что КМ подвергаются терминальному делению на позднем этапе эмбриогенеза и сохраняются до зрелого возраста. Также обнаружено, что новые КМ образуются нечасто в условиях нормального гомеостаза кожи, и что их количество не меняется во время естественных или индуцированных циклов роста волос. Напротив, визуализация в реальном времени и эксперименты в среде EdU показали, что лёгкое механическое повреждение, вызванное бритьём кожи, значительно увеличивает продукцию КМ. С помощью экспериментов по генетической абляции клеток и картированию судьбы подтверждено, что новые КМ у взрослых мышей возникают из кератиноцитов с сенсорным куполом. В совокупности эти независимые линии доказательств показывают, что КМ у взрослых мышей долговечны, редко замещаются в условиях нормального гомеостаза кожи у взрослых и что их продукция может быть вызвана многократным бритьём. Эти результаты имеют важное значение для понимания сенсорной нейробиологии и таких заболеваний человека, как карцинома Меркеля из клеток [30].

Иммунофлуоресцентное исследование Sox2 и СК20 показало колокализацию обоих маркеров, демонстрируя, что практически все КМ в полости рта экспрессируют Sox2. Этот транскрипционный фактор может играть роль в созревании и подержании КМ [10].

Последние достижения в области биологии развития пролили свет на сложные регуляторные сети, управляющие созреванием КМ. Сформировалось современное понимание генетических и эпигенетических путей, имеющих решающее значение для дифференцировки КМ. В многочисленных исследованиях рассматриваются вопросы, связанные с программами развития, специфичными для КМ, роль эпигенетических регуляторных комплексов Polycomb, а также то, как генетические и эпигенетические механизмы сходятся

для координации дифференцировки КМ. В то же время, исследуются последствия нарушения регуляции транскрипционных факторов линии КМ во время развития карциномы Меркеля [5, 23].

Специфическая морфология КМ помогает в обнаружении внешних стимулов. КМ кодируют легкие тактильные стимулы в коже позвоночных и имеют форму, характеризующуюся шиповидными, богатыми актином микроворсинками, отходящими от поверхности клетки. Изучаются механизмы, посредством которых КМ приобретают эту стереотипную морфологию от предшественников кератиноцитов. Установлено, что дендритные КМ экспрессируют *гомолог атонального белка 1a* (*atoh1a*), вытягивают динамические филоподиальные отростки и возникают в виде проходящих волн во время развития и регенерации кожи у рыбок данио. Дендритные КМ имеют молекулярное сходство как с базальными кератиноцитами, так и с КМ, но при этом демонстрируют мезенхимоподобное поведение, включая локальную подвижность клеток и пролиферацию в эпидермисе. Кроме того, дендритные КМ могут непосредственно приобретать зрелую, микроворсинчатую морфологию КМ посредством существенной перестройки актинового цитоскелета [8].

Заключение. Обзор литературы показывает, что до настоящего времени не ослабевает интерес к исследованию морфофункциональных свойств клеток Меркеля, открытых ещё в 19 веке. Установлено наличие нескольких фенотипов этих клеток, они располагаются в базальном слое многослойного эпителия кожи и слизистых оболочек, могут также образовывать комплексы. Все клетки имеют структурные и иммуногистохимические особенности нейроэндокринных клеток. Многие из них связаны с афферентными окончаниями нейронов спинномозговых узлов. Наряду с ними описаны клетки с морфологией клеток Меркеля, но не имеющих синаптических контактов с нервами. Различными методами доказана роль клеток Меркеля в механотрансдукции, они отвечают за рецепцию лёгких тактильных стимулов, прикосновений, краёв и текстуры осязаемых объектов. При этом возникают различные предположения в отношении того, принадлежит ли решающее значение в этом процессе эпителиальным клеткам Меркеля или сенсорным нервным окончаниям, имеются также доказательства о комплексном участии в этом как клеток, так и нервных окончаний. Помимо механорецепторной функции клетки Меркеля выполняют ряд других функций. Различные аспекты изучения клеток Меркеля вносят определённый вклад не только в познание сложных механизмов сенсорики в норме и при заболеваниях, но используются для моде-

лирования и усовершенствования современных сенсорных устройств.

Литература:

1. Мяделец М.О., Мяделец В.О., Мяделец О.Д. Морфонеуроиммуноэндокринные взаимоотношения в местном (тканевом) гомеостазе эпидермиса кожи и ее барьерно-защитных функциях. Часть 2 // Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №5. – С. 9-21.
2. Abraham J, Mathew S. Merkel Cells: A Collective Review of Current Concepts. *Int J Appl Basic Med Res.* 2019 Jan-Mar;9(1):9-13.
3. Bataille A, Le Gall C, Misery L, Talagas M. Merkel Cells Are Multimodal Sensory Cells: A Review of Study Methods. *Cells.* 2022 Nov 29;11(23):3827.
4. Cárcaba L, García-Piqueras J, García-Mesa Y, Cobo R, García-Suárez O, Feito J, Vega JA. Human digital merkel cells display pannexin1 immunoreactivity. *Ann Anat.* 2022 Jan; 239:151813.
5. Cervellera CF, Mazziotta C, Mazzoni E, Bononi I, Iaquina MR, Tognon M, Martini F, Rotondo JC. Molecular regulatory mechanisms of Merkel cell differentiation. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2025 Dec;100(6):2738-2751.
6. Chang W, Gu JG. Role of microtubules in Piezo2 mechanotransduction of mouse Merkel cells. *J Neurophysiol.* 2020 Dec 1;124(6):1824-1831.
7. Chang W, Kanda H, Ikeda R, Ling J, DeBerry JJ, Gu JG. Merkel disc is a serotonergic synapse in the epidermis for transmitting tactile signals in mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Sep 13;113(37):E5491-500.
8. Craig EW, Black EC, Fernandes SZ, Ferdous AS, Goo CEA, Sargent SM, Quitevis EJA, Swearer AA, Yee NG, Shin J, Solnica-Krezel L, Rasmussen JP. Dendritic atoh1a⁺ cells serve as Merkel cell precursors during skin development and regeneration. *Development.* 2025 Oct 15;152(20): dev204810.
9. Craig EW, Black EC, Fernandes SZ, et al. Dendritic atoh1a⁺ cells serve as Merkel cell precursors during skin development and regeneration. *Development.* 2025 Oct 15;152(20): dev204810.
10. García-Caballero L, Caneiro J, Gándara M, et al. Merkel cells of human oral mucosa express the pluripotent stem cell transcription factor Sox2. *Histol Histopathol.* 2020 Sep;35(9):1007-1012.
11. Gu JG. Molecular Mechanisms of the Sense of Touch: An Overview of Mechanical Transduction and Transmission in Merkel Discs of Whisker Hair Follicles and Some Clinical Perspectives. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1099:1-12.
12. Halata Z, Grim M, Bauman KI. Friedrich Sigmund Merkel and his “Merkel cell”, morphology, development, and physiology: Review and new results. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2003; 271:225–39. doi: 10.1002/ar.a.10029
13. Hartschuh W., M.D., Weihe E. Fine Structural Analysis of the Synaptic Junction of Merkel Cell-Axon Complexes // *The J. of Investigative Dermatol-ogy*, 1980.-V.75, N2.-75:159-165,
14. Hoffman BU, Baba Y, Griffith TN, Mosharov EV, Woo SH, Roybal DD, Karsenty G, Patapoutian A, Sulzer D, Lumpkin EA. Merkel Cells Activate Sensory Neural Pathways through Adrenergic Synapses. *Neuron.* 2018 Dec 19;100(6):1401-1413.e6.
15. Irmak MK. Multifunctional Merkel cells: Their roles in electromagnetic reception, finger-print formation, Reiki, epigenetic inheritance and hair form. *Med Hypotheses.* 2010; 75:162–8.
16. Jarocka E, Pruszyński JA, Johansson RS. Human Touch Receptors Are Sensitive to Spatial Details on the Scale of Single Fingerprint Ridges. *J Neurosci.* 2021 Apr 21;41(16):3622-3634.
17. Jiang N, Rasmussen JP, Clanton JA, Rosenberg MF, Luedke KP, Cronan MR, Parker ED, Kim HJ, Vaughan JC, Sagasti A, Parrish JZ. A conserved morphogenetic mechanism for epidermal ensheathment of nociceptive sensory neurites. *Elife.* 2019 Mar 11;8: e42455.
18. Lee YR, Trung TQ, Hwang BU, Lee NE. A flexible artificial intrinsic-synaptic tactile sensory organ. *Nat Commun.* 2020 Jun 2;11(1):2753.
19. Maksimovic S, Baba Y, Lumpkin EA. Neurotransmitters and synaptic components in the Merkel cell-neurite complex, a gentle-touch receptor. *Ann N Y Acad Sci.* 2013 Mar;1279(1):13-21.
20. Maksimovic S, Nakatani M, Baba Y, Nelson AM, Marshall KL, Wellnitz SA, Firozi P, Woo SH, Ranade S, Patapoutian A, Lumpkin EA. Epidermal Merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors. *Nature.* 2014 May 29;509(7502):617-21.
21. Mao F, Yang W. How Merkel cells transduce mechanical stimuli: A biophysical model of Merkel cells. *PLoS Comput Biol.* 2023 Dec 20;19(12): e1011720.
22. Nakatani M, Maksimovic S, Baba Y, Lumpkin EA. Mechanotransduction in epidermal Merkel cells. *Pflugers Arch.* 2015 Jan;467(1):101-8.
23. Oss-Ronen L, Cohen I. Epigenetic regulation and signalling pathways in Merkel cell development. *Exp Dermatol.* 2021; 30:1051–1064.
24. Piccini I, Chéret J, Tsutsumi M, Sakaguchi S, Ponce L, Almeida L, Funk W, Kückelhaus M, Kajiya K, Paus R, Bertolini M. Preliminary evidence that Merkel cells exert chemosensory functions in human epidermis. *Exp Dermatol.* 2023 Oct;32(10):1848-1855.
25. Polakovičová S, Varga I, Filová B, Sallicandro L, Voller J, Fioretti B, Křišťáková A. Quiet residents of the vaginal epithelium: immunohistochemical study on the distribution and role of human vaginal Merkel cells. *BMC Womens Health.* 2026 Feb 12;26(1):167.
26. Tacyibana, T. Recent progress in studies on Merkel cell biology / T. Tachibana, T. Nawa // *Anat. Sci. Int.* 2002 Mar. Vol. 77, N 1. P. 26–33

27. Tong CK, Moayed Y, Lumpkin EA. Merkel cells and keratinocytes in oral mucosa are activated by mechanical stimulation. *Physiol Rep*. 2024 Jan;12(2): e15826.
28. Woo SH, Lumpkin EA, Patapoutian A. Merkel cells and neurons keep in touch. *Trends Cell Biol*. 2015 Feb;25(2):74-81
29. Woo SH, Ranade S, Weyer AD, Dubin AE, Baba Y, Qiu Z, Petrus M, Miyamoto T, Reddy K, Lumpkin EA, Stucky CL, Patapoutian A. Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction. *Nature*. 2014 May 29;509(7502):622-6.
30. Wright MC, Logan GJ, Bolock AM, Kubicki AC, Hemphill JA, Sanders TA, Maricich SM. Merkel cells are long-lived cells whose production is stimulated by skin injury. *Dev Biol*. 2017 Feb 1;422(1):4-13.
31. Xi R, Liu J, Almasswary S, Xu X, Tizzano M. Choline acetyltransferase as a marker for Merkel cells in mucosal and skin tissues. *J Oral Biosci*. 2026 Feb;68(1):100722.
32. Xiao Y, Williams JS, Brownell I. Merkel cells and touch domes: more than mechanosensory functions? *Exp Dermatol*. 2014 Oct;23(10):692-5.
33. Yuan HP, Ding YY, Zheng YX, Zhang YJ, Liu X, Rui C, Wang CC, Xiao Y. [Research advances on the function of skin touch receptor Merkel cells]. *Zhonghua Shao Shang Yu Chuang Mian Xiu Fu Za Zhi*. 2022 Sep 20;38(9):887-892. Chinese.

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ РЕЦЕПТОРНЫЕ КЛЕТКИ ОРГАНИЗМА. КЛЕТКИ МЕРКЕЛЯ

Блинова С.А.

Резюме. Обзор литературы показывает, что до настоящего времени не ослабевает интерес к исследованию морфофункциональных свойств клеток Меркеля, открытых ещё в 19 веке. Установлено наличие нескольких фенотипов этих клеток, они располагаются в базальном слое многослойного эпителия кожи и слизистых оболочек ротовой полости и влагалища. В коже могут также образовывать комплексы. Все клетки имеют структурные и иммуногистохимические особенности нейроэндокринных клеток. Многие из них связаны с афферентными окончаниями нейронов спинномозговых узлов. Наряду с ними описаны клетки с морфологией клеток Меркеля, но не имеющих синаптических контактов с нервами. Различными методами доказана роль клеток Меркеля в механотрансдукции, они отвечают за рецепцию лёгких тактильных стимулов, прикосновений, анализ краёв и текстуры осязаемых объектов. При этом возникают различные предположения в отношении того, принадлежит ли решающее значение в этом процессе эпителиальным клеткам Меркеля или сенсорным нервным окончаниям, имеются также доказательства о комплексном участии в этом как клеток, так и нервных окончаний. Помимо механорецепторной функции клетки Меркеля выполняют ряд других функций. Различные аспекты изучения клеток Меркеля вносят определённый вклад не только в познание сложных механизмов сенсорики в норме и при заболеваниях, но используются для моделирования и усовершенствования современных сенсорных устройств.

Ключевые слова: клетка Меркеля, кожа, эпителиальные рецепторные клетки.