

Глава 1

Сальные железы

Сальные железы — придатки кожи (как и ногти, волосы, потовые железы).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ САЛЬНО-ВОЛОСЯНОГО ФОЛЛИКУЛА

Строение сальных желез

Сальные железы — микроскопические экзокринные органы, выделяющие кожное сало, находящиеся в коже (за исключением ступней и ладоней).

Всего на поверхности кожи у человека примерно 80–100 тыс. сальных желез, которые в различных анатомических областях значительно отличаются по своему размеру и плотности расположения. Самые крупные сальные железы расположены на носу, подбородке и лбу, на волосистой части головы, а также на груди, вокруг пупка и на половых органах. Участки кожного покрова, наиболее богатые сальными железами, носят название себорейных зон или областей.

По строению и функциональной активности сальные железы относят к альвеолярным голокриновым железам, в которых образование и выделение секрета осуществляется в результате разрушения железистой клетки. Клеточные механизмы, регулирующие голокриновый разрыв себоцитов, до конца не известны.

Сальные железы напоминают по строению виноградные грозди, так как состоят из множества мелких округлых долек. Характеризуются ацинарной структурой, в которой несколько частей ответвляются от центрального канала.

Себоциты, лежащие по периферии, имеют кубическую форму и содержат темную базофильную цитоплазму. Эти клетки участвуют в регенерации железы. Клетки, расположенные центрально, содержат в цитоплазме вакуоли с жиром. Основное пространство клетки заполняют липидные капли, а ядро и другие субклеточные структуры исчезают. Когда себоциты достигают центрального протока, происходит их распад и высвобождение содержимого по типу голокриновой секреции. Только нейтральные липиды достигают поверхности кожи. Белки, нуклеиновые кислоты и мембранные фосфолипиды «перевариваются» и, по-видимому, рециркулируются во время распада клеток. Синтез и диспирация липидов, содержащихся в сально-железистых клетках, занимают больше недели. У пожилых людей процессы секреции замедляются.

В настоящее время большинство исследований по изучению физиологических особенностей сальных желез проводят *in vitro* на первичной культуре себоцитов и иммortalизованных клеточных линиях себоцитов человека SZ95 [1–3].

Сальные железы расположены в верхних слоях дермы. Подавляющая их часть открывается в волосяные фолликулы, формируя с волосом пилосебaceous комплексы. Несколько протоков от двух-четырех желез открываются в верхнюю часть волосяного фолликула, сало распределяется по поверхности волосяного стержня. Выделение секрета сальных желез происходит при сокращении гладкой мышцы, поднимающей волос. В тех местах, где волосы не растут, выводные протоки сальных желез открываются на поверхность особой сальной порой (например, на носу, веке, сосках, носогубных складках, в области половых органов).

Отмечена обратная зависимость между размерами и плотностью распределения желез и их взаимосвязью с волосом: самые крупные сальные железы ассоциированы с миниатюрными волосами или их полным отсутствием (например, на носу). Было высказано предположение, что общие структуры сальных желез и волоса правильно было бы называть не волосяными фолликулами, а сальными фолликулами.

Сальные железы в некоторых анатомических областях имеют особые названия. Так, скопления желез на коже половых органов (половые губы, половой член), на сосках, на красной кайме губ называют гранулами Фордайса; на веках — мейбомиевыми железами; железы, расположенные по краю ареолы на женской груди, называют железами

Монтгомери. Последние выделяют маслянистый секрет, который смазывает сосок, и содержат летучие соединения, которые предположительно служат обонятельным стимулом для новорожденных.

Эмбриональное развитие сальных желез

Эмбриональное развитие сальных желез человека тесно связано с дифференцировкой эпидермиса и волосяного фолликула. Количество сальных желез и клеток, входящих в их состав, остается примерно одинаковым на протяжении всей жизни, в то время как их размеры меняются в зависимости от возрастного периода [4, 5].

Себоциты у детей, не достигших пубертата, и лиц с гипофункцией половых желез по своей структуре аналогичны клеткам взрослых лиц, однако значительно меньше по размерам [6]. Учитывая то, что максимальная активность сальных желез в течение жизни отмечается у новорожденных, а самые крупные железы локализуются на голове, лице и верхнем плечевом поясе, было выдвинуто предположение, что основное назначение сальных желез заключается в выработке секрета, защищающего ребенка от негативных последствий воздействия околоплодных вод и для менее травматичного прохождения его по родовым путям матери [7].

Молекулярные механизмы, участвующие в морфогенезе сальных желез человека, еще недостаточно изучены. Развиваются себоциты из эпидермальных стволовых клеток, дифференцировка которых происходит при участии нескольких генов, кодирующих Wnt-путь [8, 9]. У плода сальные железы начинают развиваться на 13–16-й неделе эмбрионального развития и определяются как поверхностные бугорки на формирующихся волосяных фолликулах.

Сальные железы начинают функционировать практически сразу с момента их появления. Кожное сало является первым веществом, которое секретирует плод. Оно служит основным компонентом первородной смазки (*vernix caseosa*), которая постепенно покрывает кожные покровы плода во время последнего триместра гестации. Первородная смазка — совокупность секрета сальных желез и компонентов эпидермального барьера кожи. Состоит на 80% из воды и на 20% из липидов и белков (триглицериды, холестерин, сквален, воскоподобные вещества, олигопептиды). Олигопептиды первородной смазки аналогичны антимикробным пептидам грудного молока.

Первородная смазка не только осуществляет механическую защиту и облегчает прохождение плода по родовым путям матери, но и защи-

щает кожу плода до и после рождения от мацерации амниотической жидкостью, оказывает антимикробную защиту, способствуя контролю ранней колонизации синантропных бактерий у новорожденного.

Развитие и функция желез в эмбриональном и неонатальном периодах регулируется материнскими андрогенами и синтезом собственных стероидов, а также, возможно, и другими морфогенами, включая факторы роста, молекулы клеточной адгезии, внутриклеточные сигнальные молекулы (катенин и LEF-1), другими гормонами, цитокинами, ферментами и ретиноидами [10, 11].

Возрастные циклы активности сальных желез

Выраженное увеличение экскреции кожного сала наблюдается в течение первых часов после рождения ребенка. В это время отмечается первый физиологический пик активности сальных желез. Гиперсекреция нарастает в течение 1-й недели жизни ребенка и медленно угасает на протяжении всего грудного периода. Минимальная выработка кожного сала наблюдается у детей в возрасте от 2 до 6 лет [12].

Второй физиологический пик активности сальных желез совпадает с адренархе и наступает приблизительно в 7–9-летнем возрасте, продолжаясь в среднем до 17 лет.

Высокий уровень секреции кожного сала сохраняется в течение второй-третьей декады жизни, но отмечается выраженная тенденция к его снижению. Выявлено, что после 20 лет в каждое последующее десятилетие жизни выработка кожного сала снижается на 23% у мужчин и на 32% у женщин [13]. В период менопаузы у женщин отмечается значительное уменьшение его продукции.

Активность сальных желез в различные возрастные периоды жизни человека приведена на схеме 1.

СОСТАВ КОЖНОГО САЛА

Кожное сало — секрет сальных желез, богатый липидами, большинство из которых синтезируется железами *de novo*. Ферменты, участвующие в синтезе холестерина и жирных кислот, экспрессируются непосредственно в сальных железах человека [14].

Кожное сало состоит из холестерина, жирных кислот, жирных спиртов, ди- и триглицеридов, эфиров воска, фосфолипидов, каротина, эфиров стеролов и сквалена [10, 12, 15].

Активность сальных желез

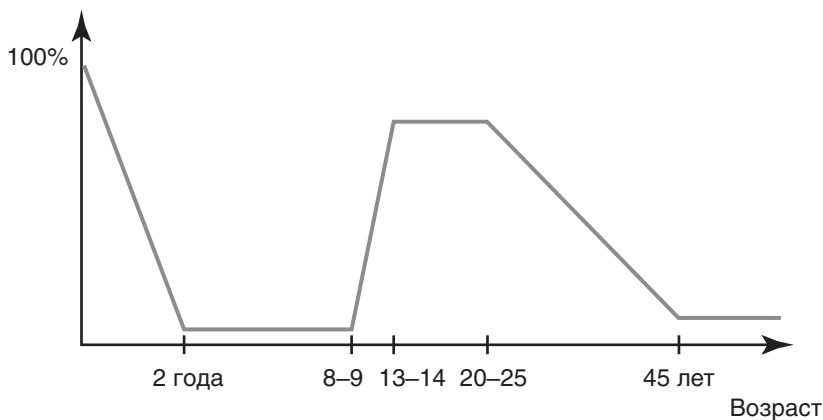


Схема 1. Активность сальных желез в различные возрастные периоды жизни человека

Среди свободных жирных кислот кожного сала обнаружены жирные кислоты с разным количеством атомов углерода (высшие и низшие, насыщенные и ненасыщенные). Преобладают высшие жирные кислоты с 14, 16 и 18 атомами углерода (миристиновая, пальмитиновая, стеариновая/олеиновая соответственно). Низшие растворимые в воде жирные кислоты (муравьиная, уксусная, пропионовая, масляная) и их гомологи содержатся в кожном сале в незначительном количестве. Свободные низшие жирные кислоты (с количеством атомов углерода от 1 до 13) обладают фунгицидными, бактерицидными и вирусостатическими свойствами. Свободные жирные кислоты могут как синтезироваться сальными железами [16], так и быть продуктом расщепления триглицеридов бактериальными гидролазами на поверхности кожи [17].

Весь цикл, т.е. формирование, синтез и экскреция кожного сала, занимает приблизительно 8 дней. На состав и количество кожного сала влияют возраст, пол и генетические особенности человека [6, 13, 18, 19].

В первые 3–6 мес жизни ребенка состав кожного сала напоминает таковой у взрослых. У детей дошкольного возраста в кожном сале заметно снижается концентрация воска и сквалена и повышается концентрация холестерина. Было выдвинуто предположение, что чувствительность сальных желез к половым гормонам у младенцев коррелирует с активностью желез позже у взрослых.

Состав кожного сала у молодых людей:

- триглицериды (50%);
- воски (20–25%);
- сквален (10–12%);
- свободные жирные кислоты (5%);
- холестерин и эфиры холестерина (5%);
- стеролы (1%);
- другое (9%).

Эфиры воска и сквален — уникальные компоненты кожного сала, синтезируемые только в процессе дифференцировки сальных желез.

В культивируемых эксплантах сальных желез человека было показано образование сложного эфира воска путем введения пальмитолеиновой кислоты [20]. В отличие от эпидермальных липидов, в которых много линолевой кислоты, в составе кожного сала преобладает сапиеновая кислота, которая является основной жирной кислотой кожного сала взрослого человека и играет важную роль в формировании акне. Синтезируется сапиеновая кислота путем введения двойной связи в пальмитиновую кислоту. Данная кислота, так же как и себалеат, является уникальной жирной кислотой, которая встречается только в кожном сале.

В секрете сальных желез присутствуют и ненасыщенные жирные кислоты — линолевая и линоленовая, не синтезируемые в организме, поступающие с пищей. К незаменимым жирным кислотам, кроме вышеперечисленных, также относится и арахидоновая кислота. Эти три ненасыщенные жирные кислоты часто объединяют общим названием — витамин F [21–25].

Изменение количества и состава кожного сала — ключевой момент в развитии акне.

Так, при себорее отмечают повышение концентрации сапиената и себалеата, что приводит к развитию асептического воспаления, и относительное уменьшение концентрации эссенциальной полиненасыщенной линолевой кислоты, дефицит которой способствует фолликулярному гиперкератозу. Относительный дефицит линолевой кислоты в сале развивается на фоне гиперфункции сальных желез, секретирующей значительное количество других жирных кислот, замещающих линолевою кислоту, не синтезируемую в организме человека.

Сравнение липидных компонентов кожного сала и эпидермальных липидов приведено в табл. 1 [12].

Таблица 1. Сравнение липидных компонентов кожного сала и эпидермальных липидов

	Концентрация в кожном сале, %	Концентрация в эпидермальных липидах, %
Триглицериды, диглицериды, свободные жирные кислоты, %	57	65
Воски	26	—
Сквален	12	—
Холестерол	2	20

ФУНКЦИИ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ

Основная функция сальных желез — выработка кожного сала, которое служит смазкой кожного покрова и волос человека. Кожное сало (первый защитный барьер) обеспечивает естественный уход за кожей, без которого она стала бы сухой, менее эластичной, склонной к повреждениям.

Большинство липидов поверхности кожи (около 90%) происходит из секрета сальных желез. Липиды кожного сала вместе с секретом апокринных потовых желез являются компонентами водно-липидной мантии, оказывают окклюзионное действие, препятствуя транэпидермальной потере воды. Кроме того, из триглицеридов кожного сала путем гидролиза липазами синтезируется глицерол [26] — сильнейший хумиктант, компонент натурального увлажняющего фактора эпидермального барьера.

Также кожное сало обладает антимикробной, фотопротективной и антиоксидантной активностью [27].

Линолевая кислота, входящая в состав кожного сала, регулирует процессы кератинизации клеток кожи. Она подавляет активность трансглутаминазы, которая участвует в синтезе компонентов цементирующего вещества, скрепляющего роговые чешуйки, таких как кератины 1 и 10, инволюкрин, лорикрин и филаггрин [28, 29].

Кожное сало регулирует локальный стероидогенез в коже (в том числе и синтез андрогенов), а также содержит феромоны.

В исследованиях были показаны провоспалительные свойства кожного сала, связанные с выработкой себоцитами цитокинов, лейкотриенов, перигландулярных пептидов (например, кортикотропина) и нейропептидов, в частности вещества Р [30, 31]. Открытие провоспалительных

свойств подтверждает мнение современных ученых о том, что вульгарные акне являются первичным воспалительным заболеванием.

РЕЦЕПТОРЫ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ

Рецепторы — белки, встроенные в клеточную или цитоплазматическую мембрану, к которой присоединяется мобильная сигнальная молекула (лиганд) и инициируется клеточный ответ. Рецепторные лиганды могут быть пептидами (например, нейротрансмиттерами), гормонами, лекарственными препаратами и/или токсинами.

Себоциты человека являются биологически и метаболически очень активными клетками и, следовательно, экспрессируют многочисленные рецепторы, которые располагаются на разных уровнях [32].

На поверхности клеточной стенки себоцитов расположены рецепторы пептидных гормонов и нейротрансмиттеров (серпентиновая группа). Рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов находятся внутри клетки в цитоплазме или в ядре [33, 34].

К серпентиновым рецепторам относятся рецепторы кортикотропин-рилизинг гормона, меланокортина 1 и 5, μ -опиатов, сосудистого эндотелиального фактора роста, гистамина, каннабиоидные рецепторы 1 и 2 и др. Рецепторы трансмембранного домена представлены инсулиноподобными рецепторами фактора роста-1.

Ядерные рецепторы себоцитов сгруппированы в два основных семейства (подтипа). Семейство стероидных рецепторов включает рецепторы андрогенов и прогестерона [35–39].

Семейство рецепторов щитовидной железы представлено рецепторами эстрогенов (α - и β -изотипы), ретиноевой кислоты (α - и γ -изотипы), ретиноидов X (α -, β -, γ -изотипы), витамина D, пероксисомных активаторов, активированные пролифераторами (α -, δ - и γ -изотипы) и рецепторами печени X (α - и β -изотипы) [40–46].

К другим себоцитарным рецепторам, регулирующим функции сальных желез, относятся рецепторы фактора роста фибробластов, ванилоидный рецептор, CD14, Toll-подобный рецептор 2, 4 и 6 и т.д. [34].

Лиганды рецепторов себоцитов по-разному влияют на активность сальных желез (табл. 2).

Наиболее значимы для регуляции секреции кожного сала рецепторы андрогенов [34, 36], активация которых приводит к значительной пролиферации себоцитов и гиперсекреции кожного сала. Данные

Таблица 2. Влияние лигандов на активность себоцитов

Рецептор	Лиганд	Пролиферация	Дифференциация/ апоптоз	Липидный синтез	Синтез цитокинов
Рецепторы пептидных гормонов					
Рецептор кортикотропин- рилизинг гормона 1	Кортикотропин-рилизинг гормон, урококтин	→		↑	↑
MC-1R	α-меланоцитстимулирующий гормон	→			
MC-5R	α-меланоцитстимулирующий гормон		↑		
OPR	β-эндорфин			↑	
CBR1	Каннабиноиды		↑		
CBR2	Каннабиноиды		→		
Рецептор гистамина-1R	Гистамин, антигистаминные препараты			↓ (свален)	
Рецептор инсулинозависимого фактор роста-1	Инсулинозависимый фактор роста-1, инсулин			↑	
Рецептор гормона роста	Гормон роста			↑	
Ядерные рецепторы					
AR	Андрогены	↑		↔	
PR	Прогестерон				
ER-α	Эстрогены				
ER-β	Эстрогены			↑ (полярные липиды)	
RARα	Изотретиноин	→			
RARγ	Изотретиноин	→			

Окончание табл. 2

Рецептор	Лиганд	Пролиферация	Дифференциация/ апоптоз	Липидный синтез	Синтез цитокинов
RXR α	Ретиноиды	↑	↑		
RXR β	Ретиноиды				
RXR γ	Ретиноиды				
VDR	Витамин D	↑	↓	↓	
Рецепторы, активиро- ванные пролифератором пероксисом	LTB ₄			↓	↑
Рецепторы, активиро- ванные пролифератором пероксисом & gamma (PPAR α и γ)	Линолевая кислота, тиаглитазоны			↑	
LXR- α	Гидроксистерин	↓		↑	
VR	Капсаицин	↓			
Другие рецепторы					
FGFR2b	Фактор роста фибробластов				
CD14	Эндотоксины грамотрицательных бактерий				↑
TLR-2	LPS, P.acnes, Malassezia				↑
TLR-4	LTA, P.acnes, Malassezia				↑
TLR-6	LTA, P.acnes, Malassezia				↑

Обозначения в таблице: ↓ — уменьшают, ↑ — увеличивают, ↔ — не влияют.