

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	8
Вступление	11
Глава 1. Структурная организация кожи	12
1.1. Строение кожи.....	13
1.2. Придатки кожи	16
1.3. Строение рогового слоя эпидермиса.....	19
1.4. Структурные белки рогового слоя.....	24
1.5. Эпидермальные липиды.....	37
1.5.1. Состав липидного матрикса рогового слоя.....	37
1.5.2. Свободные жирные кислоты	40
1.6. Молекулярная организация эпидермальных липидов	41
1.6.1. Латеральная молекулярная организация	41
1.6.2. Горизонтальная молекулярная организация липидов	43
1.7. Белки межклеточных соединений в роговом слое.....	44
1.7.1. Структуры и молекулы корнеодесмосом	44
1.7.2. Плотные соединения.....	46
1.7.3. Роль белков плотных соединений в патогенезе дерматозов	48
1.8. Ферменты и активные молекулы рогового слоя	50
1.8.1. Протеазы	50
1.8.2. Сериновые протеазы.....	51
1.8.3. Аспарагиновые протеазы.....	52
1.8.4. Ингибиторы протеаз.....	54
1.8.5. Аквапорины.....	55
1.9. Компоненты натурального увлажняющего фактора.....	57
1.9.1. Глицерин, или глицерол	58
1.10. Продукт сальных желез	59
1.10.1. Дермальный глицерин	60
1.10.2. Мочевина	61
1.10.3. Гиалуроновая кислота	62
1.10.4. Молочная кислота (лактат) и ионы калия	64
Заключение.....	64
Список литературы.....	65

Глава 2. Физиология эпидермиса	66
2.1. Дифференцировка кератиноцитов и десквамация	66
2.1.1. Генетическая и эпигенетическая регуляция дифференцировки кератиноцитов	68
2.1.2. Десквамация-регуляция шелушения каскадом протеолитических ферментов	68
2.2. Синтез эпидермальных липидов	71
2.2.1. Метаболизм предшественников основных липидов	71
2.2.2. Транспортировка керамидов	72
2.2.3. Взаимосвязь молекулярной организации липидного матрикса и барьерной функции рогового слоя	73
2.3. Антимикробный барьер	74
2.3.1. Биофизические и фармакодинамические параметры барьерной функции кожи. Трансэпидермальная потеря воды	74
2.3.2. Повышенная трансэпидермальная потеря воды — фенотипический показатель дисфункции кожного барьера ..	75
2.3.3. Водородный показатель кожи	75
2.3.4. Индивидуальные особенности водородного показателя поверхности кожи	77
2.3.5. Эпидермальный градиент кальция	77
2.3.6. Кадгерины	78
2.4. Функциональная диагностика состояния кожных покровов	79
2.5. Гендерные различия в анатомо-физиологических характеристиках кожных покровов	82
Заключение	85
Список литературы	86
Глава 3. Ксероз кожи	87
3.1. Социальное значение сухости кожи	89
3.1.1. Физиология ксероза	89
3.2. Классификация ксероза кожи	91
3.2.1. Внешние факторы	92
3.2.2. Заболевания внутренних органов и образ жизни	93
3.2.3. Ятрогенное воздействие	93
3.2.4. Возрастная сухость кожи	94
3.2.5. Климактерический период	96
3.2.6. Конституциональная, или наследственно обусловленная, сухость кожи	99

3.2.7. Диагностика.....	100
Заключение.....	105
Список литературы.....	107
Глава 4. Приобретенный ксероз.....	108
4.1. Зимний ксероз.....	108
4.2. Жесткая вода.....	111
4.3. Ксероз кожи после применения очищающих средств.....	113
4.4. Обезвоживание организма.....	115
4.5. Дефицит питания. Кожные проявления.....	117
4.5.1. Белково-энергетическая недостаточность.....	117
4.5.2. Витамины.....	118
4.5.3. Макроэлементы.....	133
Заключение.....	136
4.6. Сухость кожи при соматических заболеваниях.....	136
4.6.1. Злокачественные новообразования. Паранеопластический ксероз.....	139
4.6.2. Аутоиммунные/воспалительные заболевания.....	141
4.6.3. Эндокринные заболевания.....	142
4.6.4. Соматические заболевания, приводящие к дефициту питательных веществ.....	160
4.6.5. Неврологические заболевания.....	163
4.6.6. Метаболические заболевания.....	165
4.6.7. Инфекционные заболевания.....	168
4.6.8. Ятрогенный ксероз кожи.....	170
Список литературы.....	182
Глава 5. Инволютивные изменения в коже (сенильный ксероз).....	183
5.1. Эпидемиология.....	183
5.1.1. Старение.....	183
5.1.2. Хронологический возраст.....	184
5.1.3. Психологический возраст.....	184
5.2. Ксероз кожи у лиц пожилого и старческого возраста.....	188
5.2.1. Этиология ксероза.....	191
5.2.2. Возрастные структурные изменения кожного барьера.....	191
5.2.3. Проницаемость кожного барьера.....	192
5.2.4. Эпидермальный градиент кальция.....	192

5.2.5. Синтез и секреция эпидермальных липидов в эпидермисе.	194
5.2.6. Выработка цитокинов.	195
5.2.7. Изменения водородного показателя.	195
5.2.8. Факторы, способствующие повышению водородного показателя поверхности кожи, связанные со старением.	196
5.2.9. Возрастные аспекты гидратации кожи.	198
5.2.10. Антимикробный барьер.	200
5.2.11. Нарушения гормональной регуляции.	200
5.2.12. Сходство анатомо-функциональных изменений в возрастной коже и у пациентов с атопическим дерматитом.	202
5.3. Зуд.	204
5.3.1. Зуд Уиллана.	205
5.3.2. Астеатотическая экзема.	206
5.3.3. Нуммулярный дерматит.	207
5.3.4. Трещины на стопах.	209
5.3.5. Травмы кожи.	210
5.4. Коррекция ксероза в старческом возрасте.	211
5.4.1. Профилактика возрастного ксероза кожи.	212
Заключение.	212
Список литературы.	214
Глава 6. Ихтиозы.	215
6.1. Генетические аспекты ихтиозов.	216
6.2. Патофизиология ихтиозов.	217
6.3. Гистология.	218
6.4. Классификация ихтиозов.	220
6.5. Эпидемиология.	223
6.6. Вульгарный ихтиоз.	224
6.7. X-сцепленный ихтиоз.	232
6.8. Группа аутосомно-рецессивного ихтиоза.	234
6.8.1. Ламеллярный ихтиоз.	237
6.8.2. Ихтиоз Арлекина.	243
6.8.3. Небуллезная ихтиозиформная эритродермия.	244
6.9. Группа плеоморфного ихтиоза.	246
6.10. Кератинопатический ихтиоз.	247

6.11. Синдромальные ихтиозы	250
6.12. Терапия ихтиозов	255
6.12.1. Смягчающие и другие средства для местного применения	255
6.12.2. Системная терапия	256
Заключение.	260
Список литературы.	260
Глава 7. Атопический дерматит	261
7.1. Эпидемиология	261
7.2. Этиология и патогенез.	262
7.3. Измененный микробиом кожи — важнейший признак атопического дерматита	267
7.4. Классификация атопического дерматита	270
7.5. Клиническая картина	271
7.6. Осложненные формы атопического дерматита	280
7.7. Диагностика	283
7.8. Причины рецидивирующего течения атопического дерматита в реальной практике	298
7.9. Терапия атопического дерматита	300
7.9.1. Наружная терапия атопического дерматита	305
7.9.2. Системная терапия атопического дерматита	308
7.9.3. Генно-инженерная биологическая терапия.	308
7.9.4. Фототерапия	309
Заключение.	310
Список литературы.	310
Глава 8. Эмоленты	311
8.1. Состав эмульгентов	312
8.2. Лекарственные формы эмульгентов	320
8.3. Роль эмульгентов в восстановлении барьерной функции кожи	321
8.4. Эмоленты плюс	326
Заключение.	328
Список литературы.	329
Предметный указатель.	330

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

▲	— торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция
☉	— лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
АтД	— атопический дерматит
АТФ	— аденозинтрифосфорная кислота
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ГК	— гиалуроновая кислота
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
НЖК	— ненасыщенные жирные кислоты
ПНЖК	— полиненасыщенные жирные кислоты
РНК	— рибонуклеиновая кислота
РС	— роговой слой
СД	— сахарный диабет
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
ТГКС	— топические глюкокортикостероиды
ТЭПВ	— трансэпидермальная потеря воды
УФО	— ультрафиолетовое облучение
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
25(ОН)D	— 25-гидроксивитамин D ₃
AGE	— конечные продукты гликирования (англ. Advanced glycation end-products)
AQP	— аквапорины (англ. Aquaporin)
ATRA	— транс-ретиноевая кислота (англ. All-trans-retinoic acid)
CDSN	— корнеодесмосин (англ. Corneodesmosin)
Cldn	— клаудин (англ. Claudin)
CNV	— вариация числа копий (англ. Copy number variation)
COVID-19	— коронавирусная инфекция 2019 г. (англ. Coronavirus disease)
DSC	— десмоколлин (англ. Desmocollin)
DSG	— десмоглеин (англ. Desmoglein)
EASI	— индекс площади и тяжести экзематозных высыпаний (англ. Eczema Area and Severity Index)
EDC	— комплекс эпидермальной дифференцировки (англ. Epidermal differentiation complex)

EGFR	– рецептор эпидермального фактора роста (англ. Epidermal growth factor receptor)
EGFRI	– ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (англ. Epidermal growth factor receptor inhibitors)
GWAS	– общегеномные ассоциативные исследования (англ. Genome-wide association studies)
HBD-2	– человеческий β -дефензин-2 (англ. Human beta-defensin-2)
HTLV	– Т-лимфотропный вирус человека (англ. Human T-lymphotropic virus)
Ig	– иммуноглобулин (англ. Immunoglobulin)
IL	– интерлейкин (англ. Interleukin)
JAK	– янус-киназа (англ. Janus kinase)
KID	– кератит–ихтиоз–глухота (англ. Syndrome keratitis–ichthyosis–deafness)
KLK	– калликреин (англ. Kallikrein)
LKO	– нокаут гена лорикрина (англ. Loricrin gene knockout)
MEK	– митоген-активируемая внеклеточная киназа (англ. Mitogen-activated extracellular kinase)
NHE1	– Na^+/H^+ -обменник
NMF	– натуральный увлажняющий фактор (англ. Natural moisturizing factor)
Ocln	– окклюдин (англ. Occludin)
OR	– орторомбическая фаза (англ. Orthorhombic phase)
PASI	– индекс площади и тяжести псориаза (англ. Psoriasis Area and Severity Index)
pH	– водородный показатель
PPAR	– рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (англ. Peroxysome proliferator-activated receptors)
SASPаза	– ретровирусоподобная аспарагиновая протеаза (англ. Retrovirus-like aspartic protease)
SCORAD	– шкала атопического дерматита (англ. Scoring of atopic dermatitis)
sPLA2	– секреторная фосфолипаза-2 (англ. Secreted phospholipases)
STAT	– сигнальный преобразователь и активатор транскрипции (англ. Signal transducers and activators of transcription)
TGase 1	– трансклутаминаза-1 (англ. Transglutaminases)
Th	– Т-хелпер
TJ	– плотные соединения (англ. Tight joints)

- TNF α – фактор некроза опухоли альфа (англ. Tumor necrosis factor-alpha)
- TSLP – тимический стромальный лимфопоэтин (англ. Thymic stromal lymphopoietin)
- VEGFR – рецептор фактора роста эндотелия сосудов (англ. Vascular endothelial growth factor receptor)
- ZO – белки *zonula occludens*

*Выражаю благодарность в написании книги своему коллеге
и другу Таганову Алексею Викторовичу*

ВСТУПЛЕНИЕ

Кожа — самый большой многофункциональный орган в организме. Кожный покров представляет собой защитный физический барьер, который поглощает ультрафиолетовое излучение и предотвращает размножение патогенных микроорганизмов и проникновение химических веществ. В дополнение к иммунологическим, сенсорным и вегетативным функциям кожа также контролирует прохождение воды и электролитов и играет важную роль в терморегуляции организма. Ксероз кожи, или сухость кожи, — часто встречающееся состояние в дерматологии, обусловленное снижением гидратации рогового слоя (РС). Сухость кожного покрова может иметь разную степень выраженности, длительность существования и разнообразные причины возникновения.

Помимо внешних причин и факторов окружающей среды существуют эндогенные, или внутренние, причины ксероза кожи, такие как старение, соматические заболевания, дерматозы, особенности питания и ятрогении. Клинически ксероз проявляется сухой, грубой и покрытой чешуйками кожей, часто сопровождается зудом, трещинами и инфицированием. Хотя клинические признаки и симптомы схожи, можно предположить, что, поскольку задействованы разные причины, существуют и различные лежащие в основе молекулярные механизмы и пути, приводящие к сухости кожи.

Понимание физиологических, химических и биофизических характеристик кожных покровов в плотном взаимодействии влияния генетических и средовых факторов помогает разработать правильный подход к лечению различных дерматозов.

Глава 1

Структурная организация кожи

Кожа является самым крупным органом человеческого тела и выполняет жизненно важную защитную функцию от чрезмерной потери воды в условиях окружающей среды и препятствует проникновению в организм ксенобиотиков, аллергенов и инфекционных агентов. Немаловажную роль кожный покров играет в терморегуляции, иммунной коррекции, синтезе витамина D, а также осуществляет нервную регуляцию, выделительную и дыхательную функции. Нарушения тонкой барьерной функции кожи связаны с разнообразными дерматозами, включая простой и аллергический дерматиты, экзему и атопический дерматит (АтД).

Кожа составляет у взрослых 10% общей массы тела, а ее масса — более 4–6 кг. Кожные покровы также представляют собой сложную микроэкологическую систему, которую населяют многочисленные бактерии, вирусы, грибы, археи, фаги, простейшие и клещи.

Хотя первоначально плоская поверхность площадью 2 м² представляет собой меньшую и менее влиятельную нишу, чем кишечник или легкие, при рассмотрении трехмерной топографии кожи ее площадь увеличивается до 30 м² (включая протоки потовых и сальных желез), что становится сходным по размеру с другими экозонами [1, 2].

Кожа — сложный живой орган с разнообразной клеточной популяцией и целым рядом физиологических функций.

Кожные покровы человека состоят из трех функциональных слоев: эпидермиса, дермы и подкожной жировой клетчатки, также известной как гиподерма. К придаткам кожи относятся волосы и ногти, сальные и потовые железы.

Водно-липидная мантия покрывает эпидермис и поддерживает кожный барьер, предотвращая избыточное увлажнение или высушивание кожи, особенно на фоне воздействия неблагоприятных климатических факторов. Является важным фактором поддержания гомеостаза кожного барьера, целостности кожи и ее первой противомикробной защиты [3, 4]. Представляет собой эмульсию, которая образуется из смеси отслоивших-

ся роговых чешуек, компонентов пота, кожного сала, а также органических кислот и продуктов жизнедеятельности сапрофитной микрофлоры [5, 6]. Учитывая очевидно сложный состав этого материала, было предложено для характеристики мантии использовать термин «остаточные компоненты поверхности кожи» [7].

К основным структурным клеткам кожного покрова относятся кератиноциты, меланоциты и фибробласты, которые наиболее многочисленны и функционально значимы.

Кератиноциты — основные клетки эпидермиса, который является «форпостом» в защите организма от негативных факторов окружающей среды [8]. В процессе развития кератиноциты развиваются из эктодермы и в конечном итоге формируют все эпидермальные структуры: эпидермальный покров, а также волосы, ногти и сальные железы. Меланоциты происходят из нервного гребня (нейральной эктодермы) и расположены в нижних слоях эпидермиса и волосяных фолликулах, где они вырабатывают меланин, защищающий организм от ультрафиолетового излучения. Фибробласты — основные клетки дермального слоя. Они происходят из мезенхимы и синтезируют необходимые компоненты внеклеточного матрикса для обеспечения структурной поддержки.

Эпидермис представлен многослойным плоским ороговевающим эпителием. Дерма — соединительная ткань, структурно разделенная на два слоя: сосочковый, который представляет собой рыхлую волокнистую соединительную ткань, располагающуюся сразу под эпидермисом и вдающуюся в виде соединительно-тканых сосочков в эпителий, и сетчатый слой дермы — плотная неоформленная соединительная ткань. Дерма создает в коже механическую опору, обеспечивает ее растяжимость и толщину. Под дермой находится подкожная жировая клетчатка, или гиподерма, — белая жировая ткань, обеспечивающая подвижность кожи и амортизирующая воздействие на кожу различных механических факторов. Она особенно хорошо развита в тех участках кожи, которые подвергаются сильным механическим воздействиям (подушечки пальцев, ладони, ступни).

Наибольший интерес в изучении механизмов, приводящих к сухости кожи, представляет собой поверхностный слой — эпидермис.

1.1. СТРОЕНИЕ КОЖИ

Толщина поверхностного слоя колеблется от 0,03 до 1,5 мм и более. Наиболее толстой является кожа ладоней и подошв. Эпидермис других участков кожи значительно тоньше. В эпидермисе различают до пяти

слоев клеток: базальный, шиповатый, зернистый, блестящий и роговой. Основные клетки эпидермиса — кератиноциты, меланоциты, клетки Лангерханса, клетки Меркеля, внутриэпидермальные лимфоциты. 85% всех клеток эпидермиса составляют кератиноциты. Название свое клетки получили в силу того, что в них синтезируется и находится специфический волокнистый белок — кератин, являющийся продуктом трансформации живых клеток в постклеточные структуры, называемые роговыми чешуйками (корнеоцитами). Когда чешуйки слущиваются с поверхности эпидермиса, они должны замещаться за счет ороговения новых, что требует их постоянной пролиферации. В результате эпидермис можно представить как непрерывно обновляющийся текущий пласт клеток, в котором одновременно идет несколько процессов: клетки глубокого слоя делятся, выталкиваются вверх, ороговевают и слущиваются во внешнюю среду. Облик клетки при этом меняется, и эпидермис кажется состоящим из нескольких слоев.

Самый глубокий слой эпидермиса — базальный. Он представлен базальными кератиноцитами, лежащими на базальной мембране в один ряд. Эти клетки имеют цилиндрическую форму. В гистологических препаратах цитоплазма базальных кератиноцитов окрашивается интенсивно базофильно, так как в ней содержатся большое количество свободных рибосом, гранулярная эндоплазматическая сеть, меланосомы. Свободные рибосомы осуществляют синтез белков кератинов, которые организуются в пучки — кератиновые тонофиламенты (промежуточные филаменты). Кератиноциты базального слоя связаны друг с другом посредством десмосом, а с базальной мембраной — полудесмосом. Базальный слой называют также ростковым слоем, так как он содержит постоянно пролиферирующие стволовые кератиноциты.

Шиповатый слой эпидермиса состоит из шиповатых кератиноцитов, расположенных в несколько рядов. Кератиноциты этого слоя имеют полигональную форму и связаны друг с другом с помощью десмосом, расположенных в области «шипиков» — выпячиваний плазмолеммы клеток шиповатого слоя. В цитоплазме кератиноцитов этого слоя по сравнению с базальными клетками увеличивается количество меланосом, полирибосом, а кератиновые тонофиламенты образуют более мощные пучки — тонофибриллы. В клетках самых верхних рядов шиповатого слоя свободные рибосомы кератиноцитов начинают осуществлять синтез кератогиалиновых гранул, однако четкая визуализация этих гранул наблюдается только в клетках следующего вышележащего зернистого слоя. Синтез кератогиалиновых гранул кератиноцитами шиповатого слоя сопровождается также и синтезом окруженных мембраной гранул — так называемых кератиносом. Содержимое кератиносом — липиды и ферменты.

Зернистый слой эпидермиса представлен 2–3 рядами уплощенных кератиноцитов. В цитоплазме клеток этого слоя увеличивается количество кератиносом, которые располагаются под клеточной оболочкой. Большое количество интенсивно базофильно окрашенных кератогиалиновых гранул заполняют цитоплазму кератиноцитов зернистого слоя. Эти гранулы не оправдывают своего названия, так как кератина они не содержат. В их состав входит гистидин-богатый белок — филаггрин. Он собирает и склеивает кератиновые филаменты, образуя в клетке нерастворимые кератиновые макрофибриллы, инициируя тем самым превращение кератиноцитов зернистого слоя в роговые чешуйки. Этот процесс называется кератинизацией.

В кератиноцитах зернистого слоя синтезируются еще два важных белка — лорикрин и инволюкрин, которые располагаются под плазмолеммой кератиноцитов, что приводит к ее утолщению. Гидролитическая часть кератиносом и лизосом в зернистом слое начинает разрушать ядра и органеллы общего значения, количество последних в клетках зернистого слоя снижается. Липидная часть кератиносом секретруется путем экзоцитоза в межклеточное пространство между зернистым слоем и РС эпидермиса с формированием межклеточного вещества липидной природы, которое является липидным барьером для воды, формирует липидную оболочку вокруг роговых чешуек и обеспечивает антибактериальную защиту в коже.

Блестящий слой эпидермиса в норме выявляется только в толстой коже стоп и ладоней. Это высокорифрактерный слой, состоящий из не визуализируемых в световом микроскопе 3–4 рядов плоских эозинофильных клеток, в которых ядра подвергаются пикнозу, а органеллы — разрушению, после чего и те и другие исчезают. В световом микроскопе этот слой виден как гомогенная оксифильно окрашенная полоска.

РС — самый толстый слой эпидермиса. Он представлен наиболее дифференцированными кератиноцитами — роговыми чешуйками, которые можно рассматривать как постклеточные структуры, так как они не содержат ядер и обычных органелл и почти полностью заполнены кератиновыми филаментами. Роговые чешуйки имеют форму 14-гранников; они плотно упакованы столбиками; окружены очень толстой и плотной клеточной оболочкой толщиной 15 нм, которая обеспечивает устойчивость клеток к действию химических агентов, а также свидетельствует о полной кератинизации эпителия.

Меланоциты являются вторыми по численности клетками эпидермиса и составляют около 10% клеточного состава эпидермиса. Меланоциты имеют отростчатую форму, округлой формы тела их располагаются в базальном (пятом) слое эпидермиса, а отростки простираются в шиповатый слой, образуя контакты с кератиноцитами шиповатого слоя.

Специфическая функция меланоцитов связана с синтезом пигмента меланина, который содержится в многочисленных окруженных мембраной структурах — меланосомах. Предшественником меланина является аминокислота тирозин, которая под действием фермента тирозиназы превращается в меланин. Последний по отросткам этих клеток поступает как в кератиноциты, так и в клетки дермы.

Клетки Лангерханса, производные мезодермы, — это дендритные антигенпрезентирующие клетки, или внутриэпидермальные макрофаги. Составляют от 5 до 10% всех клеток эпидермиса. Они имеют отросчатую форму и располагаются в шиповатом слое эпидермиса. Специфический морфологический признак клеток Лангерханса — наличие в их цитоплазме гранул Бирбека, напоминающих по форме теннисную ракетку. На своей поверхности клетки Лангерханса экспрессируют главный комплекс гистосовместимости (МНС) I и МНС II молекулы и Fc-рецепторы к иммуноглобулину (Ig) G. Функционально клетки Лангерханса — типичные макрофаги, относящиеся к моноцитарно-макрофагической системе нашего организма. Они обладают выраженной фагоцитарной активностью, адсорбируют и связывают антигены, после чего мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где передают информацию об антигене Т-хелперам (Th), запуская в коже иммунные реакции.

Клетки Меркеля — отросчатые клетки, расположенные в базальном слое эпидермиса, предположительно нейроэктодермального происхождения. Функционально клетки Меркеля — механорецепторы эпидермиса, так как к ним подходят чувствительные миелиновые нервные волокна, которые образуют на их поверхности чувствительные нервные окончания.

Лимфоциты кожи составляют около 0,16% всех клеток. 90% лимфоцитов кожи составляют Т-лимфоциты. В-лимфоцитов значительно меньше, и располагаются они в глубоких слоях дермы. Лимфоциты эпидермиса представлены в основном цитотоксической субпопуляцией (Т-киллерами), Th расположены преимущественно в дерме и локализуются вокруг посткапиллярных венул поверхностного сосудистого сплетения. Выполняя свои функции, лимфоциты кожи постоянно рециркулируют. При антигенной стимуляции кожи приток в нее лимфоцитов резко возрастает. Часть лимфоцитов остается в коже надолго, являясь субстратом иммунологической памяти.

1.2. ПРИДАТКИ КОЖИ

Железы. В коже различают три вида желез: потовые, сальные и молочные.

Потовые железы. Существует две разновидности потовых желез.

1. *Эккриновые*, или *мерокринные*, представлены простой неразветвленной трубчатой железой, особенностью которой является выделение секрета, не сопровождающееся повреждением клеток. Концевой отдел ее закручен в виде клубочка и располагается на границе с гиподермой. Выводной проток, извиваясь, открывается на поверхность эпидермиса. Встречаются почти во всех участках кожного покрова. Наиболее богата потовыми железами кожа лба, лица, ладоней и подошв, подмышечных и паховых складок. В этих местах на 1 см² поверхности кожи открывается свыше 300 желез, тогда как в других участках кожи — 120–200 желез. Секрет потовых желез — пот — содержит 98% воды и 2% сухого остатка, который состоит из органических и неорганических веществ. Кроме воды, вместе с потом организм выделяет продукты белкового обмена и некоторые соли, например хлорид натрия. За 1 сут выделяется около 500–600 мл пота.
2. *Апокринные железы* локализуются только в определенных местах: подмышечных впадинах, аногенитальной области, коже век, наружного слухового прохода. Развиваются из волосяной луковицы вместе с сальной железой. Выводной проток этих желез открывается в воронку волоса. Эти железы начинают функционировать в период полового созревания, так как их развитие регулируется половыми гормонами. Апокринные железы отличаются от мерокринных желез большими размерами и преобладанием клеток, синтезирующих органические компоненты. Апокринные железы продуцируют белковый секрет, содержащий феромоны. Секрет апокринных желез не имеет запаха, но очень легко разлагается бактериями на поверхности тела. Продукты распада секрета апокринных желез придают человеку свой собственный запах тела.

Сальная железа связана с волосяным фолликулом и формируется в виде выроста наружного эпителиального влагалища волосяного фолликула. В волосяной фолликул могут открываться протоки нескольких сальных желез. Сальные железы располагаются на границе сосочкового и сетчатого слоев дермы кожи. Это простые разветвленные альвеолярные железы, продуцирующие кожный жир путем голокриновой секреции клеток себоцитов, формирующих концевые отделы сальной железы. В концевых отделах сальных желез себоциты формируют многослойный эпителий. Обновление его клеток происходит путем митотического деления базальных себоцитов, расположенных на базальной мембране по периферии концевого отдела железы.

Волосы. Волосы покрывают почти всю поверхность кожи. Наибольшая плотность их расположения на голове. Длина волос колеблется от нескольких миллиметров до 1,5–2 м (редко), толщина — от 0,005 до 0,6 мм. Полностью лишена волос кожа ладоней, подошв, красной каймы губ, сосков, малых половых губ, головки полового члена и внутреннего листка крайней плоти. Выделяют волосы длинные, щетинистые, пушковые. Волос состоит из корня и стержня. Видимая часть волоса — стержень. Корень — часть волоса, находящаяся в толще кожи. Каждый корень волоса заключен в волосяной фолликул, отвечающий за развитие и рост волоса. В волосяную луковицу снизу инвагинирует хорошо васкуляризованная рыхлая волокнистая соединительная ткань — волосяной сосочек. Ростовые клетки, расположенные над волосяным сосочком, интенсивно пролиферируют, после деления перемещаются вверх и по мере удаления от сосочка, лишившись трофики, подвергаются кератинизации. Таким образом, матрицей волоса и внутреннего эпителиального влагалища, обеспечивающей их рост, является базальный слой эпидермиса, расположенный над волосяным сосочком. В мозговом веществе корня волоса процесс ороговения происходит медленно с образованием мягкого кератина (как в эпидермисе). В корковом веществе и кутикуле процесс ороговения происходит быстро без формирования кератогиалиновых гранул с образованием твердого кератина.

Молочные железы — видоизмененные потовые железы, развивающиеся из кожной эктодермы, — производные эпидермиса. До момента полового созревания у лиц обоих полов развитие молочных желез происходит одинаково. После пубертата у девушек эстрогены стимулируют мезенхимные клетки молочной железы к дальнейшему развитию прежде всего за счет разрастания междольковой жировой ткани органа. Молочная железа поделена плотной волокнистой соединительной тканью на 15–20 неправильной формы долей. Каждая доля молочной железы поделена на дольки. Каждая доля молочной железы представлена сложной разветвленной трубчато-альвеолярной железой.

Ногти — ороговевшие пластинки, расположенные на дистальных фалангах, состоят из двух частей: ногтевой пластинки — видимой части ногтя и ногтевого корня — невидимой части ногтя, скрытой кожной складкой. Ногтевая пластинка состоит из плотно упакованных, интердигитирующих, лишенных ядра и обычных органелл роговых клеток — корнеоцитов. Ногтевая пластинка располагается на ногтевом ложе, представленном продолжением базального и шиповатого слоев эпидермиса и подлежащей хорошо васкуляризованной дермой. Проксимальная часть этого эпителия — ногтевой матрикс. Он представлен практически всеми видами клеток эпидермиса, включая стволовые, регулярно делящиеся

клетки. После деления клетки перемещаются по направлению к корню, подвергаются дифференцировке и продуцируют, так же как и в корковом веществе волоса, твердый кератин ногтя. Твердый кератин представлен плотно упакованными кератиновыми филаментами, погруженными в матрикс аморфного кератина с высокой концентрацией серы, придающего ногтям определенную прочность. Процесс постоянного появления новых клеток в корне ногтя и их последующая кератинизация обеспечивают рост ногтя, который сопровождается перемещением ногтевой пластинки вдоль ногтевого ложа. При ксерозе изменяется строение пластинки.

1.3. СТРОЕНИЕ РОГОВОГО СЛОЯ ЭПИДЕРМИСА

Оценка кожного покрова только как оболочки, защищающей живой организм от окружающей среды, сохранялась вплоть до 1940-х годов, когда впервые ученые обратили внимание на самый верхний РС [9, 10]. Понимание особенностей структуры и функций РС прошло долгий путь от ранних представлений о пассивном физическом барьере против потери влаги, ксенобиотиков и патогенов, который описывали как «рыхлую аморфную массу кератиновых нитей, напоминающих плетение корзинок», «аморфное нитевидное кладбище дегенерированных кератиноцитов» [11], до современных характеристик, которые описывают РС как динамичную ткань, осуществляющую множество высокоорганизованных метаболических ферментативных функций, которые чутко реагируют на воздействие внешних факторов окружающей среды, тем самым обеспечивая гомеостаз не только кожных покровов, но и всего организма [12]. В дополнение к привычным барьерным функциям РС (ограничение потерь воды, защита от проникновения химических веществ и микроорганизмов) добавились защита нижележащих живых тканей от окислительного и ультрафиолетового повреждения, обеспечение постоянно обновляемого барьера высокой механической целостности, гибкости и прочности сцепления, психосенсорное и нейросенсорное взаимодействие организма с внешней средой, инициация воспалительных реакций, а также регуляция врожденного и адаптивного иммунитета [13].

Основные защитные свойства РС обеспечиваются исключительно химической структурой синтезируемых данным слоем веществ: антимикробная активность — пептидами, церамидами и жирными кислотами; удержание воды — компонентами натурального увлажняющего фактора (NMF), глицерином и гиалуроновой кислотой (ГК); запуск воспалительных и иммуноопосредованных реакций — цитокинами [14, 15]. Однако молекулярные свойства и количество активных метаболитов РС сами

по себе не могут объяснить ни его чрезвычайно низкую проницаемость для экзогенных химических веществ, ни его способность регулировать скорость испарения воды в зависимости от влажности и температуры окружающей среды, ни его устойчивость к привычному и сильному стрессу или нарушенную функциональность при соматических заболеваниях [16].

Данные характеристики поддерживаются уникальными биохимическими и биофизическими процессами, протекающими в РС [17].

Эпидермис — самый внешний слой кожи толщиной от 60 до 800 мкм в зависимости от участка тела — представляет собой ткань, в которой отсутствуют сосуды. Основными клетками являются кератиноциты. В структуре эпидермиса можно выделить два отдельных слоя: РС и жизнеспособный эпидермис. Жизнеспособный эпидермис — это многослойная ткань, в которой традиционно на основании расположения и внешнего вида клеток выделяют базальный, шиповатый, зернистый и прозрачный слои. В этих слоях отмечаются митотическая активность и дифференцировка кератиноцитов, что в конечном итоге приводит к формированию РС.

Многочисленные функции кожных покровов в значительной степени зависят от РС, самого поверхностного слоя эпидермиса. РС состоит из 15–20 слоев корнеоцитов (роговых пластинок) — уплощенных безъядерных клеток пентагональной или гексагональной формы, которые окружены высокоорганизованной и непрерывной липидной матрицей. Для описания структуры РС обычно используется сравнение с «кирпичной стеной», где роговые пластинки являются «кирпичами», а межклеточные липиды — «цементом» [18].

Морфология корнеоцитов была впервые изучена в 1939 г. [19]. Были измерены диаметр роговых чешуек, который составил примерно 25–35 мкм, и площадь односторонней поверхности — 700–900 мкм². Позже было обнаружено, что клетки лба и кисти (области высокой клеточной пролиферативной активности) имели наименьшую площадь поверхности (700–800 мкм²), а клетки плеча, бедра и подмышечной впадины — наибольшую (около 1000–1200 мкм²) [20]. Эти размеры могут варьировать в зависимости от возраста, анатомической зоны и внешних факторов (например, ультрафиолетового излучения).

Так, было отмечено, что с возрастом увеличивается площадь поверхности корнеоцитов [21]. Например, корнеоциты подмышечной впадины имеют площадь поверхности ~750 мкм² у младенцев, ~1000 мкм² у детей, ~1200 мкм² у взрослых, а у пожилых лиц — ~1400 мкм². Однако толщина корнеоцитов обратно пропорциональна площади поперечного сечения клеток: самые большие клетки обычно являются самыми тонкими [22].

Выделяют два типа корнеоцитов: полигональные жесткие (зрелые) и хрупкие неправильной формы (незрелые). Зрелые корнеоциты более гидрофобны, чем незрелые клетки. Механические свойства корнеоцитов очень высоки и позволяют препятствовать деформации клеток в ответ на движение тела и физические воздействия. Было обнаружено, что корнеоциты легко сгибаются, но сильно сопротивляются силам растяжения [23], а модуль Юнга (типичная кривая нагрузки) был рассчитан как $\sim 0,45$ ГПа. Позднее с помощью метода микроманипуляции в нормальной коже были идентифицированы две популяции корнеоцитов в зависимости от силы, необходимой для сжатия: упругие (833 ± 431 мкН) и хрупкие (135 ± 32 мкН) [24].

При ксерозе кожи наблюдается большее количество хрупких корнеоцитов.

РС является основным барьером для чрескожного всасывания экзогенных веществ. Отмечено, что водопроницаемость РС значительно ниже, чем у большинства других биологических мембран. Удаление РС с помощью липкой ленты в эксперименте увеличивает проницаемость эпидемиса для воды и других ксенобиотиков примерно в 1000 раз.

Основной структурный компонент РС — внутрикорнеоцитарный нерастворимый белок ($\sim 75\%$ по массе), тогда как на межклеточные липиды приходится 5–15% по массе, а ороговевшая клеточная оболочка составляет $\sim 5\%$ по массе от общей сухой массы [25].

Постоянное обновление клеток в этом слое путем шелушения/регенерации также поддерживает очень эффективный защитный барьер. Барьерная функция РС кожи человека обусловлена пятью структурными компонентами, которые можно рассмотреть, начиная от внутренней части роговых пластинок до внешней:

- 1) белковые структуры (кератин, филаггрин и др.), заполняющие цитоплазму корнеоцитов;
- 2) ороговевающая оболочка корнеоцитов;
- 3) липидная оболочка корнеоцитов;
- 4) корнеодесмосомы;
- 5) межклеточные липидные слои (**рис. 1.1**).

Основная структура кожного барьера (**рис. 1.2**). РС состоит из корнеоцитов («кирпичей»), соединенных между собой корнеодесмосомами («заклепками») в окружении межклеточных липидных пластов («строительный раствор», или «цемент»). Кератиновые нити роговых пластинок (корнеоцитов) образуют макрофибриллы путем сшивания с ороговевшей оболочкой корнеоцитов. Липидные пласты ковалентно прикрепляются к внешней поверхности белков ороговевающей оболочки корнеоцитов, что образует липидную оболочку корнеоцитов.

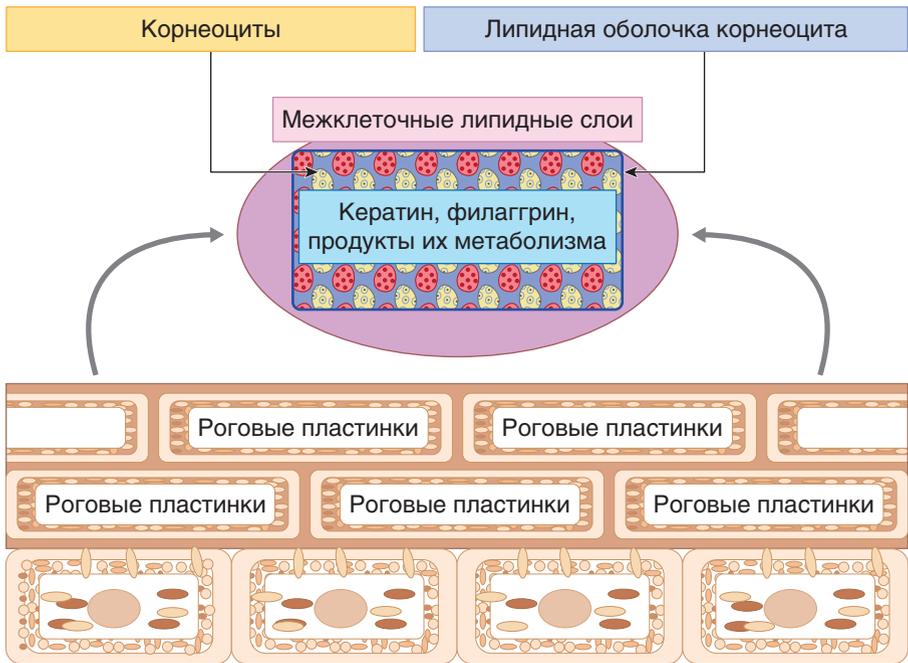


Рис. 1.1. Барьерная функция рогового слоя (организационные структуры)

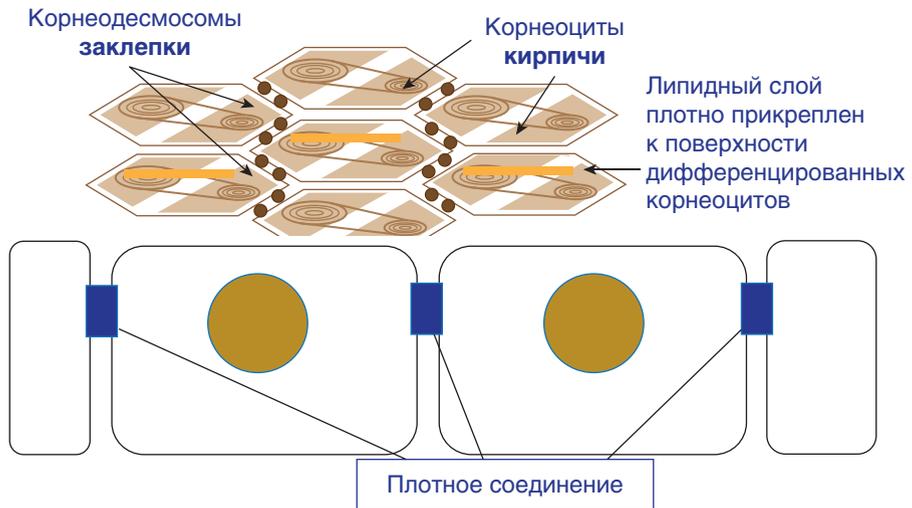


Рис. 1.2. Структурная организация кожного барьера

Корнеодесмосомы. В известном описании Майкласа и Элиаса [26, 27] РС рассматривается как подобие кирпичной стены, в которой корнеоциты аналогичны кирпичам, а липиды напоминают строительный раствор, но с физиологической точки зрения в такой схеме есть неточности: липидные пласты не являются основными связующими силами, удерживающими корнеоциты вместе [28]. Адгезия корнеоцитов друг к другу зависит от десмосомного аппарата, называемого корнеодесмосомой. Расширяя эту модель, корнеодесмосомы можно рассматривать как аналог железных стержней, которые действуют как молекулярные заклепки между «кирпичами» — корнеоцитами, придавая «стене» прочность на растяжение, которая противостоит сдвигающим силам, что имеет решающее значение для физической барьерной функции эпидермиса [29]. Корнеодесмосомы соединяют роговые чешуйки между собой через межкорнеоцитарные пространства, заполненные пластинчатыми липидами.

Термин «корнеодесмосома» был впервые предложен более 20 лет назад Г. Серром [30]. Корнеодесмосомы трансформируются из десмосом в самых верхних слоях зернистого слоя эпидермиса и отличаются от десмосом тем, что имеют однородную электронно-плотную структуру, а их концевые части интегрированы в ороговевшие части клеточных оболочек. Представлены высокомолекулярными трансмембранными гликопротеиновыми комплексами, состоящими из кадгерина, десмоглеина (DSG) 1, десмоколлина (DSC) 1 и корнеодесмозина (CDSN). DSG1 и DSC1 охватывают оболочку корнеоцитов в обогащенном липидами межклеточном пространстве, обеспечивая сцепление путем гомеофильного связывания с белками на соседних клетках. Внутри корнеоцитов они связаны с кератиновыми нитями с помощью плакоглобина, десмоплакина и плакофилина. Важность данных структур была продемонстрирована в эксперименте: отсутствие экспрессии CDSN приводило к преждевременному отслоению корнеоцитов РС у мышей и людей [31].

Существует четкая прямая зависимость между количеством корнеодесмосом и прочностью клеточной когезии [32]. В глубоких слоях РС присутствуют периферические (латеральные) и вертикальные корнеодесмосомы, а в поверхностных слоях — только периферические. Эта особенность отсутствует только в ладонной и подошвенной областях, где корнеодесмосомы рассеяны по всей поверхности клеток.

Формирование белкового комплекса корнеодесмосом происходит при помощи фермента трансклутаминазы, а контролируемое разрушение — путем протеолиза.

С недавнего времени **комплекс плотных соединений** (ТJ), соединяющий боковые стенки кератиноцитов в поверхностных структурах

зернистого слоя, было предложено рассматривать в основных параметрах кожного барьера.

Ороговевшая клеточная оболочка представляет собой белковую оболочку толщиной 15–20 нм, которая окружает каждую роговую пластинку. Оболочка состоит из слоя структурных белков толщиной ~15 нм, покрытых слоем специализированных липидов толщиной ~5 нм. Ороговевшая клеточная оболочка играет важную роль в организации межклеточных липидных пластов, заполняющих пространство между корнеоцитами, межклеточной когезии и устойчивости РС к протеолитическим ферментам.

Ороговевшая оболочка состоит из различных цитоскелетных и барьерных молекул: лорикрина, филаггрина 1 и 2, инволюкрина и небольших белков, богатых пролином, кератина (K1, K10) и десмосомных белков (энвоплакина и периплакина) [33]. Оболочка корнеоцитов образуется путем сшивания белков эпидермальной трансглутаминазой-1 (TGase 1) с внутренней поверхностью клеточной мембраны. Позже в процессе кератинизации TGase 1 также катализирует ковалентное связывание γ -гидроксицерамидов с внешней поверхностью ороговевшей клеточной оболочки.

Ороговевшая клеточная оболочка является каркасом, на котором происходит нормальное формирование межклеточных липидных слоев в РС [34]. Таким образом, снижение выработки TGase 1 и мутации в гене трансглутаминазы 1 (*TGM1*) вторично вызывают дефекты в межклеточных липидных слоях РС, что приводит к нарушению барьерной функции и фенотипическим проявлениям ламеллярного ихтиоза.

Липидная оболочка корнеоцитов представляет собой тонкий одиночный липидный слой, состоящий из длинноцепочечных керамидов и жирных кислот, который располагается между ороговевшей клеточной оболочкой корнеоцитов и межклеточными липидными слоями в РС. Липидная оболочка ковалентно связывается с внешней поверхностью ороговевшей оболочки роговой чешуйки, покрывая ее внеклеточную поверхность липидами. Является важным компонентом каркаса для межклеточных липидных слоев РС [35].

1.4. СТРУКТУРНЫЕ БЕЛКИ РОГОВОГО СЛОЯ

К основным структурным белкам РС относятся кератин, инволюкрин, филаггрин, лорикрин, малые белки, богатые пролином, и др. (рис. 1.3) [33].

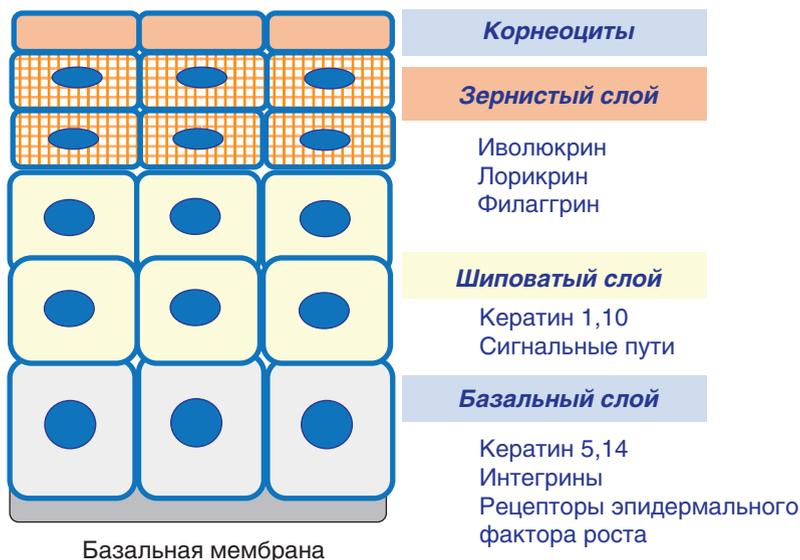


Рис. 1.3. Синтез структурных белков кожи в различных слоях эпидермиса

Кератин — структурный белок эпидермиса, составляющий около 30–80% массы всех белков РС и формирующий основной филаментный цитоскелет корнеоцитов. Сеть кератиновых нитей является базовой структурой для образования кератогиалиновых гранул и для поддержания целостности и размеров роговых чешуек, которая впоследствии будет удерживать продукты распада кератина и филаггрина. Основная функция цитоскелета промежуточных нитей кератина состоит в обеспечении клеткам структурной устойчивости к механическим травмам. В дополнение к механической поддержке специфичная для клеток экспрессия кератина модулирует рост, адгезию и миграцию эпителиальных клеток.

В коже выделяют две группы кератина: кератины типа 1 (K9–K40) со слабокислой реакцией и кератины типа 2 (K1–K8 и K71–86), которые имеют основную реакцию и более крупные размеры. Их экспрессия избирательна и соответствует степени дифференцировки клеток эпидермиса.

Базальные кератиноциты митотически активны и экспрессируют K5 и K14 с небольшим количеством K15 [36].

Когда кератиноциты мигрируют вверх и подвергаются дифференцировке, они начинают экспрессировать больше K1 и K10 и резко снижают выработку K5 и K14 [37]. K6–K16/K17 и K8–K18 обычно не экспрессируются в эпидермисе нормальной кожи, но повышаются во время ранений,