



**МОНИКИ**

1775

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского»

ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

# Липиды человеческого эпидермиса (фундаментальные сведения и клиническая имплементация)

Учебное пособие

псориаз  
атопический дерматит  
**церамиды**  
эпидермальный барьер  
**ЛИПИДЫ**  
гранулы Одланда  
**свободные жирные кислоты**  
**холестерин**  
ламеллярные  
тельца



Министерство здравоохранения Московской области

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского»

*Факультет усовершенствования врачей*

**«Утверждаю»**

Декан факультета  
усовершенствования врачей  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского  
профессор Б.В. Агафонов  
протокол № 3 от 23.10.2014

# **Липиды человеческого эпидермиса (фундаментальные сведения и клиническая имплементация)**

*Учебное пособие*

Москва  
2015

В учебном пособии рассмотрены вопросы построения эпидермального барьера кожи человека. Описаны заболевания, связанные с нарушением эпидермального барьера, а также возможности терапевтической коррекции его дисфункции.

Пособие предназначено для дерматологов, косметологов и врачей других специальностей.

**Авторы:**

**А.Н. Хлебникова**, д-р мед. наук

**Д.Д. Петрунин**, канд. мед. наук

**А.В. Молочков**, д-р мед. наук, профессор

**Рецензент:**

**Н.Г. Короткий**, заведующий кафедрой дерматовенерологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, д-р мед. наук, профессор



## Введение

Эпидермальный барьер кожи – уникальное с точки зрения морфологии и физиологии эволюционное приобретение, позволившее человеку в полной мере адаптироваться к особенностям окружающей среды. Бытовавшее до середины XX в. представление о том, что эпидермис представляет собой лишь нагромождение мертвых роговых чешуек, обеспечивающих механическую защиту кожи [1], сегодня воспринимается как исторический анекдот и анахронизм. Исследования, в основу которых легла работа А.М. Kligman (1964) [2], наглядно показали, как глубоко заблуждались авторы прошлых лет, придерживаясь столь упрощенных взглядов на одну из самых сложных структур человеческого организма. Со временем кропотливое изучение человеческого эпидермиса привело к появлению целого раздела дерматологии, иногда называемого корнеологией (дословно науки, изучающей анатомию и физиологию рогового слоя эпидермиса) [3]. Только за период с 2000 по 2010 г. опубликовано свыше 500 работ на семи языках, посвященных человеческому эпидермальному барьеру [4].

Сегодня очевидно, что все вопросы физиологии, морфологии, биохимии человеческого эпидермиса могут быть освещены только в рамках объемной монографии, ведь следует отразить сведения, касающиеся дифференцировки эпидермоцитов, ламеллярных гранул, формирования рогового конверта, роли филагтрина и других белков семейства S100, межклеточных соединений (корнеодесмосомы, плотные соединения), системы сериновых протеаз и антипротеаз, роли рН и кальциевого градиента и многого другого. В связи с этим, будучи ограниченными форматом учебного пособия, мы сконцентрируемся на одном, но очень важном аспекте этой научной проблемы: на биохимии, физиологии и патофизиологии липидов человеческого эпидермиса. Именно эти вещества играют решающую роль в обеспечении барьерных свойств эпидермиса, в частности, его непроницаемости для воды и гидрофильных соединений (это позволяет контролировать трансэпидермальную потерю воды и не допускать обезвоживания организма). Знания о том, что различные нарушения синтеза и процессинга эпидермальных липидов – главное патогенетическое звено целого ряда кожных заболеваний, актуализирует поиск путей их коррекции.

Практикующие специалисты не всегда различают между собой липиды, вырабатываемые сальными железами кожи и входящие в состав

гидролипидной пленки (мантии Маркионини), и интраэпидермальные липиды, продуцируемые эпидермоцитами. Безусловно, мантия Маркионини обладает важной физиологической функцией: эта смесь секрета потовых и сальных желез кожи придает ее поверхности антимикробные свойства, сглаживает и смягчает ее, предохраняет кожу от окислительного повреждения за счет доставки на ее поверхность токоферола. Однако к барьерной функции эпидермиса все эти свойства мантии Маркионини не имеют никакого отношения [5] – в отличие от интраэпидермальных липидов, о которых и пойдет речь ниже.

## **Общие сведения о физиологии эпидермального барьера**

### **Формирование эпидермального барьера**

Главная функция кожи как человеческого органа заключается в формировании барьера между внутренней средой организма и агрессивным внешним окружением [6]. Данный орган должен обеспечивать защиту организма от химических агентов, ультрафиолета, механических воздействий и патогенных микроорганизмов, а также, что особенно важно, служить эффективным водонепроницаемым барьером, предотвращающим потерю воды и электролитов, без чего невозможно существование живых существ на суше. Необходимым для формирования такого барьера компонентом служат липиды эпидермиса [6, 7]. Они также обладают антибактериальными свойствами, в силу чего имеют значение в колонизационной резистентности [8].

Эпидермис выступает «первым эшелонem обороны» человеческого организма, непосредственно контактирующим с внешней средой. Принято условно разделять его на четыре слоя. На ладонях и подошвах присутствует дополнительный, пятый, так называемый блестящий слой (*stratum lucidum*). Эти слои отражают последовательные этапы дифференцировки основной клеточной популяции эпидермиса – кератиноцитов [6, 7]. Самый глубокий слой – базальный, также именуемый зародышевым (*stratum basale sed germinativum*, представлен клетками с высоким митотическим индексом. Далее в направлении поверхности выделяют шиповатый (*stratum spinosum*) и зернистый (*stratum granulosum*) слои. Указанные слои составляют живую часть эпидермиса и имеют совокупную толщину 50–100 мкм. Следующий за ними самый верхний слой – роговой (*stratum corneum*) – имеет толщину

10–20 мкм и представляет неживую часть эпидермиса, поскольку образован из мертвых роговых чешуек, характерных для терминальной стадии дифференцировки корнеоцитов [6, 7]. На этой стадии данные клетки уплощаются, утрачивают ядро, их цитоплазма заполняется микрофибриллярным белком кератином; формируется роговой конверт, состоящий из структурных белков инволюкрина, лорикрина и др. [6, 9].

Роговой слой эпидермиса насчитывает от 10 до 25 слоев корнеоцитов, ориентированных параллельно поверхности кожи и погруженных в липидный матрикс [10, 11, 12]. Предшественники липидов этого матрикса, а также ферменты для их процессинга, содержатся в специализированных временных органеллах – ламеллярных (пластинчатых) тельцах (ЛТ), или гранулах Одланда. Синтез ЛТ начинается в дистальных отделах шиповатого слоя, созревание происходит в зернистом слое, и в области перехода зернистого в роговой слой их содержимое путем экзоцитоза попадает во внеклеточное пространство, формируя липидный матрикс.

Для правильной организации липидного матрикса важны также так называемые липидные конверты корнеоцитов. Липидный конверт представляет собой монослой неполярных липидов, соединенный эфирными связями с роговым конвертом (преимущественно с глутаминовыми группами инволюкрина) [11, 12, 13, 14]. Липидный конверт служит своего рода «трафаретом», на основании которого формируются внеклеточные липидные слои [15, 16].

Именно роговой слой эпидермиса и липидный матрикс, заполняющий его межклеточные пространства, обеспечивают барьерные свойства кожи, причем благодаря липидному матриксу вода и электролиты удерживаются в организме. Первые исследования в этой области, проведенные G.M. Gray и соавт. и в дальнейшем подтвержденные рядом других авторов, продемонстрировали, что липидный матрикс, составляющий около 10% массы рогового слоя, имеет уникальную ламеллярную структуру и химический состав – при очень низком содержании фосфолипидов в него входят керамиды, холестерин и свободные жирные кислоты (СЖК) [7, 17, 18].

### Ламеллярные тельца

Гранулы Одланда представляют собой окруженные двуслойной мембраной секреторные органеллы овоидной формы размером

0,2 × 0,3 мкм (рис. 1) [19, 20]. Эти органеллы отсутствуют в базальном слое и формируются по мере дифференцировки кератиноцитов: первые ЛТ обнаруживаются в дистальных отделах шиповатого слоя, в цитоплазме клеток зернистого слоя их количество резко возрастает. ЛТ содержат холестерин, фосфолипиды, глюкозилцерамиды и сфингомиелин [19], а также такие ферменты, как бета-глюкоцереброзидаза, кислая сфингомиелиназа, секреторная фосфолипаза А2, нейтральные и кислые липазы, калликреины 5 и 7, катепсин D, ингибиторы протеаз, белки кавеолин-1, корнеодесмозин и антимикробные пептиды β-дефензин-2 и кателицидин LL-37 [19, 21, 22].



**Рис. 1.** Ламеллярные тельца: а – электронная микрофотография (увеличение × 300 000); б – схематическое изображение ЛТ мышинного эпидермиса (адаптировано по [20])

Формирование ЛТ происходит в сети транс-Гольджи [19]. Транспорт глюкозилцерамидов в них опосредован белком ABCA12, членом семейства транспортных белков ABC [23, 24]. Мутация ABCA12 с полной потерей барьерной функции приводит к развитию ихтиоза Арлекина, тогда как мутации с частичной потерей функции ассоциированы с менее тяжелыми фенотипами ламеллярного ихтиоза 2-го типа; причиной патологических изменений является нарушение образования содержимого ЛТ и формирования внеклеточных липидных бислоев [24]. Механизмы транспорта в ЛТ холестерина и фосфолипидов доподлинно не известны, но предполагается роль в этом процессе белка ABCG1 [25]. Экспериментально установлено, что у мышей с выключенным геном ABCG1 отсутствуют изменения морфологии эпидермиса и нарушения его барьерной функции (даже в случае выявленных при электронной микроскопии изменений содержимого



ЛТ и его секрции), что указывает на наличие альтернативных транспортных путей, позволяющих компенсировать отсутствие ABCG1 [25].

### Внеклеточный процессинг эпидермальных липидов

Липидный состав содержимого ЛТ сильно отличается от такового в межклеточном липидном матриксе. После высвобождения из ЛТ полярные липиды подвергаются дальнейшему метаболизму во внеклеточных пространствах рогового слоя благодаря ферментам, которые вместе с ними выделяются из ЛТ [19]. Так, фосфолипазы расщепляют фосфолипиды с образованием СЖК и глицерина [26], а кислая сфингомиелиназа и бета-глюкоцереброзидаза трансформируют в церамиды сфингомиелин и глюкозилцерамиды соответственно [27, 28, 29, 30]. Дефицит кислой сфингомиелиназы может служить причиной развития болезни Ниманна – Пика, а дефицит бета-глюкоцереброзидазы – болезни Гоше. Эти заболевания сопровождаются нарушением трансформации соответствующих липидов-предшественников в церамиды, что приводит к дефектам межклеточных липидных мембран рогового слоя и нарушению барьерных свойств кожи [28, 29]. Острое нарушение эпидермального барьера индуцирует повышение активности всех указанных ключевых ферментов, что отражает их роль в поддержании и регенерации межклеточного липидного матрикса, обеспечивающего барьерные свойства [26, 27, 31].

Помимо формирования эпидермального барьера внеклеточный процессинг липидов выполняет ряд других функций, важных для физиологии рогового слоя. Так, трансформация сульфата холестерина в холестерин играет роль в процессах десквамации [32]. Образующиеся в результате расщепления фосфолипидов СЖК участвуют в закислении среды рогового слоя [33]. Важное значение для функционирования ряда ключевых ферментов имеет кислая среда поверхности человеческой кожи и рогового слоя эпидермиса, рН которой в норме варьирует в диапазоне от 5 до 5,3 [34]. Оптимум рН для активности кислой сфингомиелиназы и бета-глюкоцереброзидазы находится в области 5,5 или ниже, тогда как для многих протеаз он составляет 7 или выше; при физиологической кислой реакции протеазная активность невысока [35, 36, 37, 38, 39]. Повышение рН рогового слоя провоцирует снижение активности кислой сфингомиелиназы, бета-глюкоцереброзидазы и, таким образом, синтеза церамидов,

что приводит к нарушению структуры межклеточных липидных мембран и, вследствие этого, барьерной функции эпидермиса [35, 36, 37, 38, 39]. При этом повышение pH сопровождается нарастанием активности сериновых протеаз – калликреинов 5 и 7 (SCCE и SCTE), как следствие усиливается десквамация корнеоцитов и активируются PAR-2 (рецепторы 2-го типа, активируемые протеазами), которые стимулируют дифференцировку кератиноцитов и угнетают секрецию ЛТ [35, 36, 37, 39, 40].

Вследствие расщепления фосфолипидов фосфолипазами происходит не только повышение содержания СЖК, но и выработка глицерина, выступающего в качестве влагоудерживающего агента рогового слоя [41, 42].

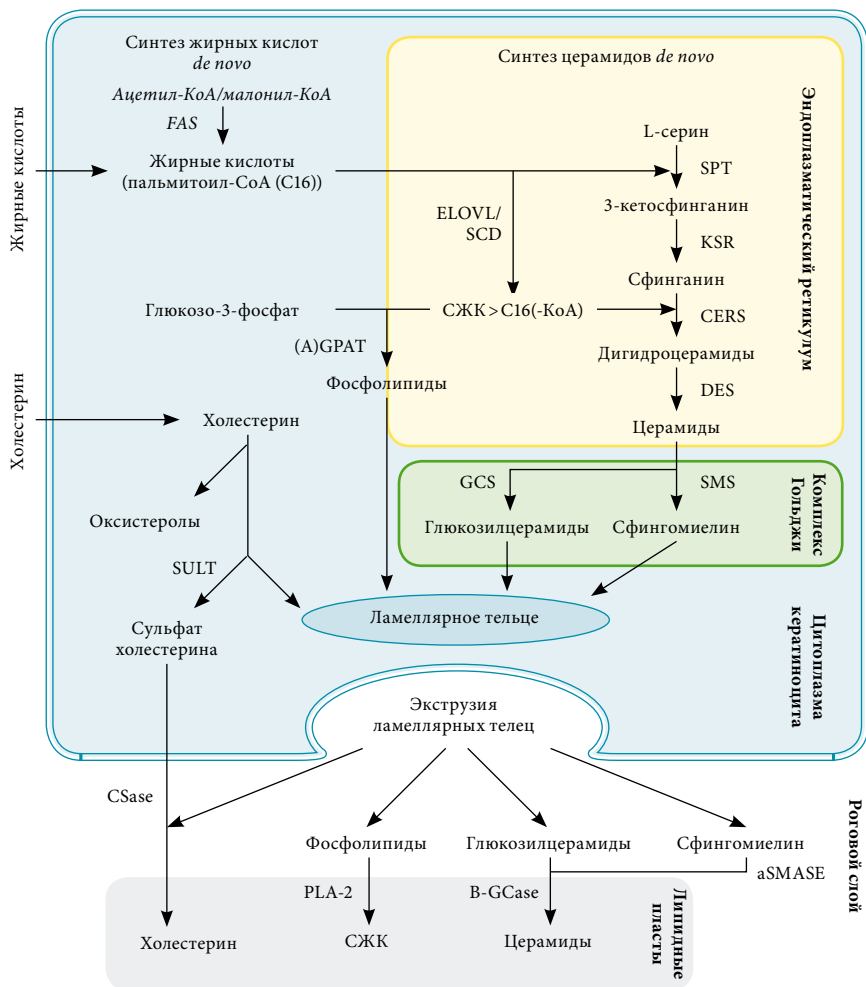
Принципиальная схема синтеза, экскреции и процессинга липидов рогового слоя приводится на рис. 2 [43].

### Антимикробные свойства эпидермальных липидов

Антимикробные свойства некоторых жирных кислот, присутствующих в кожном сале, входящем в состав гидролипидной пленки (мантии Маркионины), в частности, лауриновой (C12:0) и сапиеновой (C16:1Δ6), хорошо известны и описаны в литературе [44, 45]. В то же время антимикробные свойства интраэпидермальных липидов рогового слоя эпидермиса не так хорошо знакомы широкой медицинской общественности.

К основным липидами рогового слоя относят церамиды, холестерин и насыщенные жирные кислоты с длиной углеродной цепи более 20 атомов углерода. Такие жирные кислоты не обладают антимикробной активностью, равно как церамиды и холестерин [46]. Однако взаимодействие некоторых из церамидов с ферментами церамидазами приводит к образованию свободных оснований с длинной цепью (сфингозин, дигидросфингозин, 6-гидроксисфингозин), служащих мощными антибактериальными агентами широкого спектра [5].

Первым указал на антибактериальную активность сфингозина R.J. Dubos (1948) [47]. Целью его исследования стало изыскание способов усилить рост микобактерий туберкулеза в культуре. Оказалось, что сфингомиелин облегчал инициацию роста при малом объеме инокулята и усиливал колонизационную плотность, а свободный сфингозин угнетал рост бактерий. Как установлено в сравнительно недавних



**Рис. 2.** Принципиальная схема биосинтеза липидов рогового слоя (адаптировано по [75]); FAS – синтаза жирных кислот, ELOVL – семейство элонгаз жирных кислот с очень длинной цепью (1–7), SCD – стеароил-КоА-десатураза, SPT – серинпальмитойлтрансфераза, KSR – 3-кетосфинганин редуктаза, (A)GPAT – (ацил)глицерол-3-фосфат ацилтрансфераза, СЖК – свободные жирные кислоты, CERS – семейство синтаз церамидов (1–6), DES – дигидроцерамиддесатуразы (1 и 2), GCS – синтаза глюкозилцерамидов, SMS – синтаза сфингомиелина, SULT – сульфотрансфераза холестерина типа 2В (изоформа 1b), CSase – сульфатаза холестерина; PLA-2 – фосфолипаза А2, β-GCase – β-глюкоцереброзидаза, aSMase – кислая сфингомиелиназа

исследованиях, ряд синтетических аналогов дигидросфингозина проявляют активность в отношении различных штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в культуре [48], при этом сфингозин-1-фосфат за счет взаимодействия с макрофагами обладает антимикробной активностью в отношении *M. tuberculosis* и *M. smegmatis* как *in vitro*, так и *in vivo* [49].

В 1989 г. D.J. Bibel и соавт. [50] показали, что липиды, экстрагированные из рогового слоя мышинового эпидермиса, обладают антимикробной активностью в отношении ряда бактерий и грибов, колонизирующих кожные покровы. Активность проявляли несколько липидных фракций, но ученым не удалось установить, какие именно. В более поздних исследованиях той же группы авторов акцент был сделан на сфингозине и родственных ему типах молекул. Одна из наиболее активных фракций была представлена гликофинголипидами, из которых могут быть получены основания с длинной цепью [51]. Сфингозины и стеариламин проявляли активность в отношении *Staphylococcus aureus*; кроме того, сфингозины (D-изомеры или смесь D- и L-изомеров) были активны в отношении *Streptococcus pyogenes*, *Micrococcus luteus*, *Propionibacterium acnes*, *Brevibacterium epidermidis* и *Candida albicans* [51]. В дальнейшем было высказано предположение, что сфингозин взаимодействует с клеточной мембраной, в результате чего нарушается синтез клеточной стенки [52].

В последующих исследованиях выяснилось, что сфингозин, дигидросфингозин и фитосфингозин обладают также активностью в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *S. aureus*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus bovis*, *Corynebacterium striatum* и *Corynebacterium jeikeium* [53]. Минимальные бактерицидные концентрации колебались в диапазоне 0,3–63 мкг/мл и сильно варьировали в зависимости от вида микроорганизма и используемого липида. *E. coli* и *S. aureus* быстро поглощали большие количества длинноцепочечных оснований из среды, что приводило к морфологическим изменениям их клеточной структуры [53]. Ни одно из длинноцепочечных оснований не обладало активностью в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и *Serratia marcescens* [54].

Согласно высказанному предположению, именно дефицит антимикробных липидов играет ключевую роль в снижении колонизационной резистентности эпидермиса больных атопическим дерматитом. При этом дерматозе повышен уровень  $\beta$ -дефензина-2 (антимикробного пептида), но значительно снижено содержание

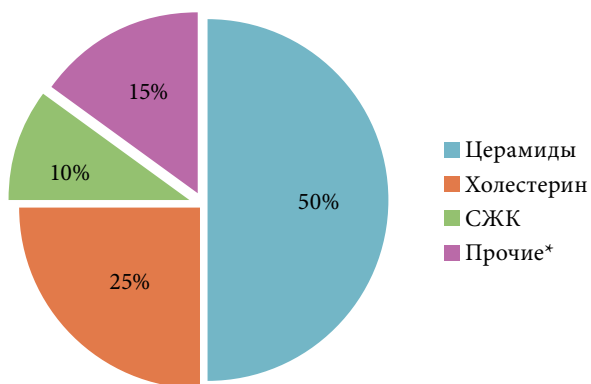
сапиеновой кислоты и свободного сфингозина, что может отчасти объяснить подверженность больных атопическим дерматитом колонизации золотистым стафилококком [54, 55, 56].

Существуют данные, позволяющие говорить о наличии синергизма между антимикробными липидами и пептидами. Так, отмечено повышение антибактериальной активности сфингозина, дигидросфингозина и фитосфингозина против ряда грамположительных, грамотрицательных бактерий и дрожжевых грибов при комбинировании данных липидов с кателицидином LL-37 [8, 57]. Доказано также наличие синергизма липидов человеческой кожи с некоторыми экзогенными противомикробными агентами: например, фитосфингозин усиливает клинический эффект бензоила пероксида при его использовании для лечения акне [58]. Интересно, что фитосфингозин сам по себе продемонстрировал антибактериальный эффект в отношении *P. acnes*, а также противовоспалительное действие.

## **Химический состав липидов в здоровой коже человека**

### **Общие сведения**

Если в глубоких слоях эпидермиса, представленных живыми клетками, доминирующим классом липидов являются фосфолипиды, то в роговом слое – основном «внешнем барьере» человеческого организма – им на смену приходят керамиды, холестерин и СЖК [59, 60]. Эти три категории липидов присутствуют в роговом слое в примерно эквимольном соотношении [61], их содержание в абсолютном массовом выражении представлено на рис. 3 [62]. Сбалансированное соотношение указанных компонентов принципиально важно для обеспечения структурной целостности и барьерных свойств рогового слоя [63]. Керамиды, холестерин и СЖК присутствуют в роговом слое в виде как межклеточного ламеллярного матрикса, так и липидного конверта – будучи ковалентно связанными с роговым конвертом корнеоцитов. В роговом слое представлены еще два класса липидов – сульфат холестерина и свободные сфингоидные основания, – доля которых значительно меньше. Сульфат холестерина играет роль в процессе десквамации корнеоцитов [32, 64, 65, 66]; в случае генетического дефекта фермента, ответственного за его гидролиз (стероидная сульфатаза), развивается аутосомно-рецессивный



**Рис. 3.** Соотношение массовых долей липидных фракций в роговом слое эпидермиса, %; СЖК – свободные жирные кислоты; \* сульфат холестерина, свободные сфингоидные основания и пр.

генодерматоз – X-сцепленный ихтиоз [65, 66]. Свободные сфингоидные основания образуются в результате воздействия на церамиды ферментов-церамидаз и присутствуют во всей толще эпидермиса [67, 68]. Они выступают важным фактором антимикробной защиты [51], а также участвуют в регуляции процессов кератинизации за счет ингибирования протеинкиназы С [69].

### Церамиды

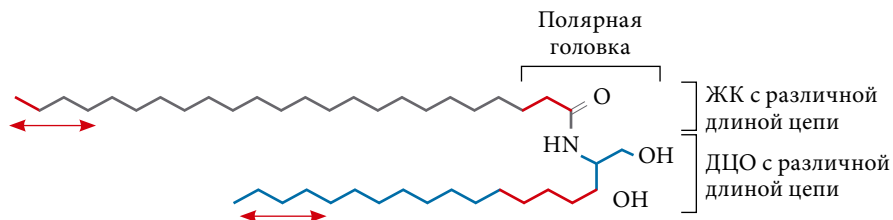
Церамиды, будучи главным продуктом метаболизма сфинголипидов и жизненно важным компонентом плазматических мембран клеток эукариот, присутствуют во всех тканях млекопитающих [70]. Сфинголипиды в целом и церамиды в частности выполняют огромное количество биологических функций – помимо их роли в качестве структурного компонента они принимают участие в процессах апоптоза, аутофагии, межклеточных взаимодействий, подвижности и дифференцировки клеток [71, 72]. Хотя в большинстве тканей массовая доля церамидов незначительна, в роговом слое эпидермиса они составляют примерно половину массы всех липидных фракций [60, 61].

По своей химической структуре церамиды состоят из жирных кислот, которые соединены амидной связью со сфингоидным

основанием. Оно представляет собой длинноцепочечный аминоспирт, также именуемый длинноцепочечным основанием (рис. 4) [42, 73]. В большинстве тканей млекопитающих преимущественно представлены длинноцепочечные основания, имеющие в своей цепи 18 атомов углерода, однако в церамидах рогового слоя идентифицируются длинноцепочечные основания с длиной цепи от 12 до 28 атомов углерода [74, 75].


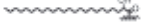

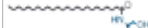








Помимо сфингозина (дигидрокси-18:1) и насыщенного дигидросфингозина/сфинганина (дигидрокси-18:0), которые присутствуют во всех клетках эукариот, в человеческом эпидермисе также находятся фитосфингозин (тригидрокси-18:0) и 6-гидрокси-сфингозин (тригидрокси-18:1) [42, 76]. Учитывая, что каждое из указанных длинноцепочечных оснований может быть связано в амидной позиции с множеством жирных кислот, различающихся числом атомов углерода, степенью насыщения, гидроксильрованием и другими параметрами, можно представить себе, какое многообразие церамидов способно потенциально существовать в эпидермисе [70, 77]. Сегодня в роговом слое человеческого эпидермиса идентифицировано 342 церамида, относящихся к 12 различным типам, но очевидно, что этот перечень далеко не полон [42, 74].

S. Motta и соавт. предложили классификацию эпидермальных церамидов [78], согласно которой, классы церамидов обозначаются при помощи кода, состоящего как минимум из двух букв. Последняя буква обозначает сфингоидное основание: S – сфингозин, P – фитосфингозин, H – 6-гидрокси-сфингозин и dS – дигидросфингозин. Предыдущая буква обозначает тип жирной кислоты, соединенной



**Рис. 4.** Принципиальная химическая структура церамидов (адаптировано по [74, 75]; ЖК – жирные кислоты, ДЦО – длинноцепочечные основания)

**Таблица 1.** Номенклатура керамидов (адаптировано по [74, 75])

| Класс керамидов          | Не содержащие гидроксила ЖК [N]  | $\alpha$ -гидрокси ЖК [A]  | Этерифицированная $\omega$ -гидрокси ЖК (ацилцерамиды*) [EO]                                |
|--------------------------|--|--|---|
| Дигидро-сфингозин [dS]   | <br>[NdS] | <br>[AdS] | <br>[EOdS] |
| Сфингозин [S]            | <br>[NS]  | <br>[AS]  | <br>[EOS]  |
| Фитосфингозин [P]        | <br>[NP]  | <br>[AP]  | <br>[EOP]  |
| 6-гидрокси-сфингозин [H] | <br>[NH]  | <br>[AH]  | <br>[EOH]  |

ЖК – жирные кислоты; \* Церамиды типа ЕО имеют уникальную структуру – в них  $\omega$ -гидрокси жирная кислота соединена эфирной связью с линолевой кислотой (такие церамиды в литературе нередко называются ацилцерамидами)

с длинноцепочечным основанием амидной связью: N – не содержащая гидроксильных групп, А –  $\alpha$ -гидрокси, О –  $\omega$ -гидрокси. Кроме того, двум буквам может предшествовать третья, если церамид этерифицирован еще одной жирной кислотой (Е) или связан с белком (Р). Таким образом, в эпидермисе человека выделяется 12 подклассов церамидов, обозначаемых [NdS], [AdS], [EOdS], [NS], [AS], [EOS], [NP], [AP], [EOP], [NH], [AH] и [EOH] (табл. 1) [42, 73]. В литературе им нередко присваиваются соответствующие порядковые номера (табл. 2). Самым распространенным подклассом церамидов в эпидермисе является NP; ацилцерамиды (EOdS, EOS, EOP и EOH) в совокупности составляют 8–13% от всех церамидов. Методом фракционной масс-спектрометрии было установлено, что длина ацильной жирнокислотной цепи в церамидах варьирует в диапазоне от 16 до 26 атомов углерода (ацильных групп – от 28 до 38), в то время как длина цепи сфингоидного основания – от 12 до 28 [79]. Сфингоидные основания с очень длинной цепью (C24–C28) обычно



**Таблица 2.** Соответствие буквенных обозначений керамидов их нумерации, используемой во многих публикациях

| Порядковый номер керамида | Буквенное обозначение |
|---------------------------|-----------------------|
| 1                         | EOS                   |
| 2                         | NS                    |
| 3                         | NP                    |
| 4                         | EOH                   |
| 5                         | AS                    |
| 6                         | AP                    |
| 7                         | AH                    |
| 8                         | NH                    |
| 9                         | EOP                   |
| 10                        | NdS                   |
| 11                        | AdS                   |
| 12                        | EOdS                  |

**Таблица 3.** Состав керамидов рогового слоя эпидермиса здоровых добровольцев, определенный посредством жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии, % (адаптировано по [79, 80])

| Подкласс керамидов | Монголоиды (n = 2) | Белые (n = 15) |
|--------------------|--------------------|----------------|
| NdS                | 6,1                | 8,6            |
| NS                 | 6,4                | 6,7            |
| NP                 | 22,1               | 25,8           |
| NH                 | 22,5               | 12,4           |
| AS                 | 3,4                | 3,8            |
| AdS                | 0,8                | 1,9            |
| AP                 | 15,7               | 13,4           |
| AH                 | 15,3               | 12,4           |
| EOdS               | Нет данных         | 1,3            |
| EOS                | 4,3                | 5,4            |
| EOP                | 0,9                | 2,7            |
| EOH                | 2,6                | 5,4            |

присутствуют в подклассах керамидов NS и NdS, а очень длинные ацильные цепи – в ацил-керамидах, но при этом последние могут также присутствовать и в подклассах NS и NP. Экспериментальные данные по соотношению различных подклассов керамидов в роговом слое эпидермиса человека приводятся в табл. 3 [79, 80].

### Холестерин и свободные жирные кислоты

Холестерин, один из самых распространенных липидов человеческого организма, в эпидермисе выступает важным компонентом плазматических мембран его клеток и одновременно одним из трех важнейших липидов, формирующих межклеточный липидный матрикс рогового слоя. Несмотря на то что кератиноциты базального слоя получают некоторое количество холестерина из кровотока за счет наличия у них мембранных рецепторов к липопротеинам низкой плотности [81], основная часть холестерина, аккумулирующегося по мере их дифференцировки, синтезируется *de novo* [17]. Даже самые выраженные колебания (как снижение, так и повышение) уровня холестерина в сыворотке крови не влияют на его содержание и синтез в эпидермисе [82]. Считается, что основная функция холестерина как компонента эпидермального липидного барьера – это придание некоторой пластичности и текучести, без чего межклеточный липидный матрикс и роговой слой эпидермиса в целом становились бы хрупкими [83].

Биосинтез холестерина *de novo* можно упрощенно (опуская все промежуточные реакции) описать следующим образом: три молекулы ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА) конвертируются в  $\beta$ -гидроксиметилглутарил-КоА (ГМГ-КоА), который потом при участии фермента ГМГ-КоА-редуктазы трансформируется в мевалоновую кислоту. Это принципиально важный этап, поскольку активность ГМГ-КоА-редуктазы ограничивает скорость синтеза холестерина. Далее в несколько этапов образуются изомеры фарнезилпирофосфата, две молекулы которых конденсируются с образованием сквалена, который затем трансформируется в ланостерин – тетрациклический тритерпен. Ланостерин через 19 последовательных ферментных реакций трансформируется в холестерин; один из промежуточных продуктов этой трансформации, 7-дегидрохолестерин, является предшественником витамина D, образующегося в коже под воздействием ультрафиолета [17]. Биосинтез холестерина не обязательно начинается с описанных

ранних стадий – в дистальных отделах эпидермиса часть холестерина синтезируется путем метаболизма ненасыщенных жирных кислот (в частности, олеиновой).

В первых исследованиях, посвященных изучению профиля СЖК рогового слоя, использовался метод газовой или жидкостной хроматографии. Он позволил установить доминирование насыщенных СЖК при наличии некоторого количества мононенасыщенных, полиненасыщенных и гидроксигирных кислот, а также выявить неоднородность состава СЖК на разных участках тела. Однако ограничения данного метода привели к недооценке содержания СЖК с очень длинной цепью ( $> 24$  атомов углерода) [84, 85]. Более поздние исследования, проведенные при помощи комбинированного метода газовой или жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией, показали, что в роговом слое доминируют насыщенные жирные кислоты с длиной цепи от 12 до 36 атомов углерода, причем преобладают длинноцепочечные, а наибольшую долю составляют насыщенные СЖК с длиной цепи C18, C24 и C26 [86, 87]. В одном из этих исследований было установлено, что молярное соотношение СЖК с длиной цепи C20:0; C21:0; C22:0; C23:0; C24:0; C25:0; C26:0; C27:0; C28:0; C29:0 и C30:0 составляет 5; 0,5; 11; 5; 39; 10; 23; 3; 8; 1 и 2 моля соответственно [87]. Из трех основных классов липидов рогового слоя эпидермиса лишь СЖК способны к ионизации, в силу чего они необходимы для формирования ламеллярной структуры липидного матрикса [17].

Хотя некоторые незаменимые СЖК (например, линолевая и гамма-линоленовая) поступают в организм алиментарным путем, тем не менее основная масса СЖК синтезируются в эпидермисе. Как и в случае с холестерином, синтез начинается с ацетил-КоА, который под воздействием биотин-зависимого фермента ацетил-КоА-карбоксилазы трансформируется в малонил-КоА. Данный этап ограничивает скорость синтеза СЖК. Далее из одной молекулы ацетил- и семи молекул малонил-КоА при участии цитозольного ферментного комплекса, называемого синтазой жирных кислот, синтезируется пальмитат. Затем происходит либо гидролитическое отщепление пальмитоила от белка-переносчика с образованием пальмитиновой кислоты, либо дальнейшее удлинение углеродной цепи с образованием более длинных СЖК при участии ферментов элонгаз, локализующихся в эндоплазматическом ретикулуме. Необходимые для синтеза ацилцерамидов  $\omega$ -гидроксикислоты



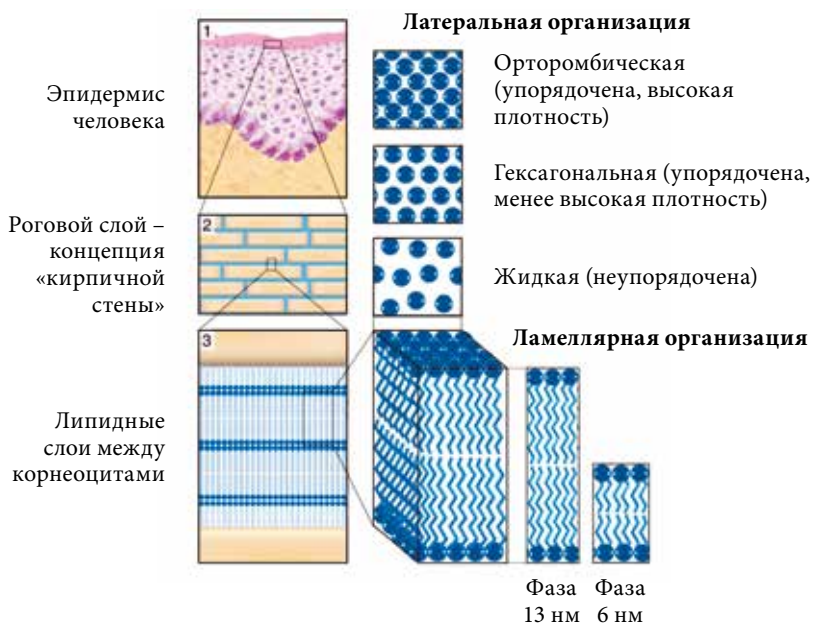
*Рис. 5. Криоэлектронная микроскопия витрифицированных срезов (CEMOVIS) рогового слоя человеческого эпидермиса со средним увеличением. Интерфейс между двумя клетками в средних отделах рогового слоя; упакованные в виде «стопок» пластины являются межклеточным липидным матриксом (адаптировано по [95])*

образуются в результате реакции гидроксирования метильного конца жирных кислот, происходящей при участии цитохрома P450. Кроме того, могут образовываться двойные связи в углеродной цепи жирных кислот за счет ферментов десатураз, также локализирующихся в эндоплазматическом ретикулуме [88].

## **Принципы организации липидов в здоровой коже человека**

### **Ламеллярная организация липидов**

Липидный матрикс рогового слоя человеческого эпидермиса организован в уникальную ламеллярную структуру. Изучить ее строение удалось только в конце 1980-х гг., когда для фиксации тканей стал использоваться тетраоксид рутения (применявшийся ранее тетраоксид осмия требовал наличия большого количества ненасыщенных липидов, которых, как упоминалось выше, в роговом слое очень мало) [89, 90, 91]. Это стало научным прорывом – оказалось,



**Рис. 6.** Принципы организации липидов в роговом слое человеческого эпидермиса (адаптировано по [74])

что липиды в межклеточных пространствах рогового слоя организованы в виде пластинок (ламелей), представляющих собой бислои керамидов и наслоенных друг на друга наподобие пачки листов бумаги (рис. 5, 6) [73, 92]. Кроме того, установлено, что эпидермальные липиды имеют специфическую организацию в виде последовательностей, в которых присутствуют три сегмента: широкий, узкий и снова широкий [90, 91, 92, 93, 94, 95]. Эта последовательность состоит из парных бислоев, между которыми находится еще один узкий интердигитирующий слой. Средняя ширина каждой такой последовательности составляет приблизительно 13 нм, она измеряется от центра одной пары бислоев до центра другой [93, 95]. Исходя из этого закономерно, что бислои липидов в межклеточных промежутках повторяются 3, 6, 9 или 12 раз (сообразно числу последовательностей), что указывает на трехслойный принцип организации [92, 93]. Наряду с последовательностями в 13 нм, называемыми «фазой с длинной периодичностью», присутствуют также последовательности в 6 нм, представляющие собой один бислой

липидов. Их называют «фазой с короткой периодичностью» [42, 93, 94, 95].

Способность керамидов формировать бислои является их уникальным качеством, определяющим барьерные свойства эпидермиса. Будучи амфифильными липидами (то есть имеющими в составе полярную, а следовательно, гидрофильную, головку и неполярный, гидрофобный, хвост), керамиды в роговом слое разворачиваются неполярной частью друг к другу, а полярной – наружу (см. рис. 6) и, вытягиваясь в пространстве, формируют ламеллярные структуры. Поскольку алифатические цепи («хвосты») керамидов и связанных с ними жирных кислот представлены в большинстве своем неветвящимися длинноцепочечными насыщенными соединениями с высокой точкой плавления, образованный ими ламеллярный матрикс находится преимущественно в кристаллическом либо гелевом состоянии, что резко ограничивает возможность латеральной диффузии и его проницаемость при физиологической температуре [96]. Так, известно, что проницаемость рогового слоя человеческого эпидермиса для воды составляет всего 1/1000 от проницаемости других биомембран [97].

Значимую роль в формировании ламеллярной структуры липидного матрикса играют ацилкерамиды (EOS, а также, вероятно, EOH и EOP), содержащие линолеат. Если в межклеточном промежутке число бислоев липидов составляет 6 и более (кратно 3), центральные бислои «сшиваются» друг с другом за счет ацилкерамидов. В этом случае  $\omega$ -гидроксиацильная часть данной молекулы пересекает один бислой, а соединенный с ней эфирной связью линолеат внедряется во второй (узкую часть фазы 13 нм) [98, 99]. Необходимость ацилкерамидов для формирования этой важной для обеспечения барьерных свойств эпидермиса фазы была показана в ряде исследований [98, 99, 100]. Выяснилось, что в роговом слое ротовой полости, где доля линолеатсодержащих керамидов значительно ниже, чем в эпидермисе, эта последовательность с чередованием широкого, узкого и снова широкого участков не встречается [101]. Центральный (узкий) слой трехслойной последовательности разжижается за счет внедрения в него линолеатного «хвоста» ацилкерамида и пребывает в жидкокристаллическом состоянии, тогда как внешние (широкие) слои богаты холестерином и керамидами с длинной ацильной цепью, а потому имеют упорядоченную структуру [92, 98, 99].

Одно из вероятных объяснений биологического смысла периодичности с упорядоченным, жидким и снова упорядоченным сегментами заключается в том, что вредоносные вещества диффундируют через жидкую липидную фазу гораздо быстрее, чем через упорядоченную. Проникающее вещество задерживается в жидких фазах между упорядоченными, в силу чего достигает живых слоев эпидермиса гораздо медленнее и в меньшей концентрации, что минимизирует причиняемый им ущерб.

### Латеральная организация липидов

Под латеральной организацией подразумевается структура липидов в плоскости, перпендикулярной их ламеллярной организации (см. рис. 6). В здоровом эпидермисе человека преимущественно наблюдается орторомбическая латеральная организация, при которой липиды очень плотно упакованы и упорядочены. Цепи липидов при этом имеют трансконформацию и организованы в прямоугольную кристаллическую решетку, в которой исключена ротационная или трансляционная подвижность. Наряду с этим в эпидермисе присутствует менее плотная упорядоченная организация – гексагональная. При таком варианте липидные цепи также имеют трансконформацию, но наклонены под углом к кристаллической плоскости и образуют шестиугольную решетку, в которой обладают ротационной подвижностью, тогда как трансляционная по-прежнему невозможна. Кроме того, существует неупорядоченная жидкокристаллическая фаза – липидные цепи в ней присутствуют преимущественно в виде гош-изомеров и имеют высокую ротационную и трансляционную подвижность в плоскости бислоев [102, 103].

Орторомбическая организация принципиально важна для барьерных свойств эпидермиса – организованные подобным образом слои липидов наименее проницаемы для экзогенных веществ и в наибольшей степени препятствуют трансэпидермальной потере воды [103]. В глубоких и средних отделах рогового слоя липиды имеют преимущественно орторомбическую организацию, тогда как в дистальных отделах начинает доминировать гексагональная. Это обстоятельство связывают с тем, что в верхних отделах рогового слоя интраэпидермальные липиды смешиваются с липидами, вырабатываемыми сальными железами [104, 105].

Как и для ламеллярной, для латеральной организации липидов важным фактором является их химический состав. Так, обязательным

условием формирования орторомбической структуры служит наличие, наряду с церамидами и холестерином, СЖК. Более того, имеет значение длина углеродной цепи СЖК: установлено, что даже при использовании физиологической смеси, состоящей из церамидов, холестерина и короткоцепочечных СЖК (преимущественно С16 и С18), формируется исключительно гексагональная организация без признаков орторомбической. В присутствии же длинноцепочечных СЖК организация орторомбическая, при этом обнаруживаются жидкие участки [102, 106]. На латеральную организацию также может влиять архитектура головки церамида – сфингозинсодержащие церамиды обычно образуют орторомбические участки и индуцируют упорядочивание алкильных цепей СЖК аналогичным образом, в то время как церамиды, содержащие фитосфингозин, как правило, образуют гексагональные структуры, что приводит к соответствующему упорядочиванию СЖК [107, 108]. Снижение общего содержания СЖК ниже уровня эквимольности с церамидами и холестерином приводит к нарушению формирования орторомбической организации [109].

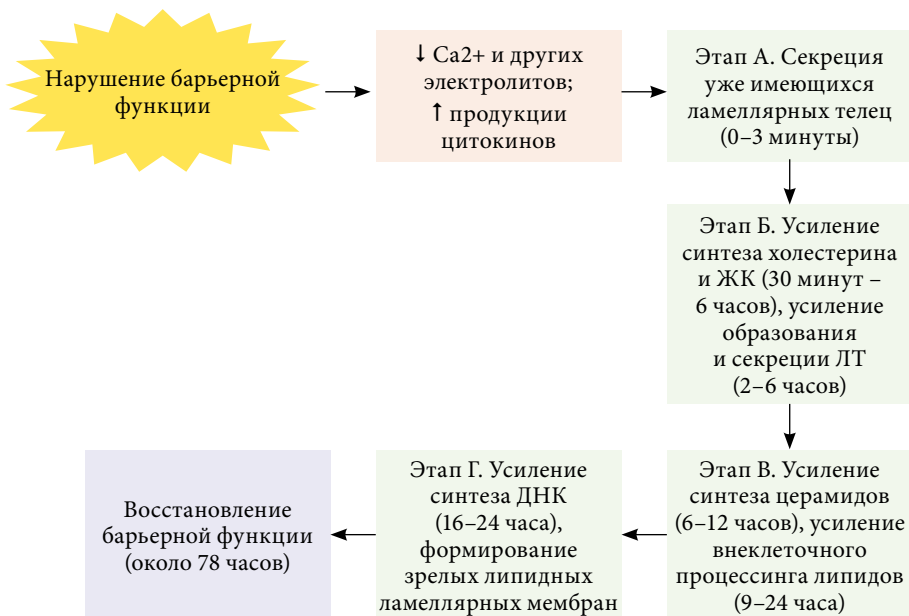
В состав ацилцерамидов входит ненасыщенный линолеат, который локализуется в неупорядоченной жидкокристаллической фазе. Однако, несмотря на высокую конформационную неупорядоченность линолеата, у него отсутствует трансляционная мобильность, поскольку он ковалентно связан с цепью жирных кислот церамида. Это изменяет характеристики фазы, которую иногда называют псевдожидкокристаллической [107]. При этом присутствие ацилцерамидов стабилизирует орторомбическую организацию вне зависимости от степени насыщения этерифицированной  $\omega$ -гидроксигирной кислоты [110].

### **Компенсаторные липидные механизмы при нарушении барьерной функции эпидермиса**

Очевидно, что для биологического выживания вида, ведущего сухопутный образ жизни, необходимы мощные системы регенерации, позволяющие оперативно восстанавливать барьерные свойства эпидермиса в случае их нарушения и таким образом предотвращать потерю жидкости через кожу.

Острое нарушение барьерных свойств эпидермиса, которое в лабораторных условиях может быть воспроизведено путем удаления верхних отделов рогового слоя липкой лентой либо путем





**Рис. 7.** Этапы восстановления барьерной функции эпидермиса после ее острого нарушения; ↓ – снижение, ↑ – повышение

экстракции липидов растворителями или детергентами, индуцирует гомеостатический репаративный ответ, приводящий к быстрому восстановлению барьерной функции [111]. Хотя общее время, необходимое для полного восстановления барьерной функции, может значительно варьировать, тем не менее можно выделить первоначальную быструю фазу восстановления, в ходе которой происходит регенерация на 50–60%, и последующую медленную фазу, завершающуюся полным восстановлением барьерной функции [112, 113]. У человека продолжительность быстрой фазы составляет в норме около 12 часов, медленной – 78 часов [113].

Первым этапом регенерации, начинающимся уже в первые 3 минуты после нарушения барьерной функции, является высвобождение содержимого из уже имеющихся в верхних отделах зернистого слоя ЛТ [114, 115]. Этот процесс приводит к кратковременному уменьшению количества ЛТ в кератиноцитах зернистого слоя, но при этом позволяет начать восстановление межклеточного ламеллярного липидного матрикса в роговом слое [114, 115]. Через краткий отрезок времени ЛТ на-

чинают вновь появляться в цитоплазме клеток зернистого слоя, после чего их секреция протекает ускоренными темпами вплоть до полной нормализации барьерной функции; на фоне этого происходит усиление выработки холестерина и жирных кислот. Данный этап развивается в первые 30 минут – 6 часов после нарушения барьерной функции [114, 115]. Усиление синтеза церамидов начинается несколько позже – через 6–12 часов [114, 115]. Далее происходит активизация внеклеточного процессинга липидов, в том числе глюкозилцерамидов (9–24 часа) и синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (16–24 часа) [114, 115]. При этом попытка искусственного восстановления барьерной функции путем наложения на кожу непроницаемой мембраны приводит к ингибированию секреции ЛТ и препятствует восстановлению эпидермального барьера [114, 115]. Этапы восстановления барьерной функции эпидермиса после ее острого нарушения отражены на рис. 7.

Триггером быстрого начала секреции ЛТ после нарушения барьерной функции эпидермиса служит изменение градиента  $\text{Ca}^{2+}$ , а также концентрации  $\text{K}^+$  и других ионов в дистальных отделах эпидермиса [116, 117, 118]. В норме концентрация кальция повышена в зернистом слое эпидермиса. При нарушении барьерной функции усиливается потеря воды. Это приводит к выходу кальция на поверхность кожи через роговой слой и снижению его концентрации в зернистом, что и служит сигналом к секреции ЛТ [116, 117, 118]. Если предотвратить снижение уровня кальция путем его экзогенного введения, произойдет ингибирование секреции ЛТ и блокирование восстановления барьерной функции [116, 117, 118].

Рассмотрим более детально вопрос изменения метаболизма ключевых липидов рогового слоя – церамидов, холестерина и жирных кислот, которое имеет место при нарушении барьерной функции. Вскоре после нарушения барьерной функции отмечается нарастание активности, концентрации и уровня матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) ГМГ-КоА-редуктазы – ключевого для синтеза холестерина фермента, при этом наблюдается увеличение доли этого фермента, находящегося в активной дефосфорилированной форме [119, 120]. Для активации ГМГ-КоА-редуктазы требуется менее выраженное нарушение эпидермального барьера, чем для увеличения ее синтеза, в силу чего усиление активации наблюдается уже через 15 минут с момента нарушения [120]. Наряду с этим при нарушении барьерной функции отмечается повышение экспрессии и других

ключевых для биосинтеза холестерина ферментов – ГМГ-КоА-синтазы, фарнезил-дифосфат-синтазы и сквален-синтазы [121]. Искусственное восстановление барьерной функции за счет окклюзии влечет за собой ингибирование синтеза холестерина в эпидермисе и предотвращает повышение уровня мРНК ферментов, необходимых для его синтеза [120, 121, 122]. Ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы путем нанесения на кожу веществ из группы статинов приводит к блокированию активации биосинтеза холестерина, происходящего после нарушения барьерной функции, и замедлению ее восстановления [123]. В этом случае первая «волна» секреции ЛТ происходит без нарушений, но последующий синтез ЛТ *de novo* замедляется, а их содержимое отличается от нормального [123]. Указанные дефекты могут быть устранены с помощью нанесения на кожу либо холестерина (то есть конечного продукта), либо мевалоната (промежуточного продукта, образующегося под действием ГМГ-КоА-редуктазы). Следовательно, негативные последствия ингибирующего действия статинов не являются результатом их неспецифического токсического эффекта [123].

Еще один интересный «фигурант» в процессе эпидермального обмена холестерина – белок ABCA1 класса мембранных транспортеров, ответственный за его эффлюкс. Острое нарушение барьерной функции приводит к снижению экспрессии ABCA1, что, в свою очередь, влечет уменьшение эффлюкса холестерина и увеличение его внутриклеточных запасов, необходимых для восстановления липидного барьера рогового слоя [124].

Увеличение синтеза жирных кислот в эпидермисе после острого нарушения барьерной функции происходит очень быстро и практически синхронно с увеличением синтеза холестерина, при этом наблюдается повышение активности и экспрессии ключевых для синтеза жирных кислот ферментов – ацетил-КоА-карбоксилазы и синтазы жирных кислот [121, 125, 126]. Искусственное восстановление барьерной функции путем наложения на кожу непроницаемой мембраны приводит к подавлению усиленного синтеза жирных кислот и повышения уровня мРНК указанных ферментов [121, 125, 126]. Кроме того, аппликация на кожу ингибитора ацетил-КоА-карбоксилазы – 5-(тетрадециклокси)-2-фуранкарбоксилевой кислоты – приводит к ингибированию биосинтеза жирных кислот в эпидермисе и замедлению восстановления барьерной функции [127]. При этом, как и в случае с холестерином, первая «волна» секреции ЛТ проходит без нарушений, но последующий синтез ЛТ

*de novo* замедляется, а их содержимое отличается от нормального [127]. Аппликация на кожу СЖК позволяет устранить нарушения восстановления барьерной функции и формирования ЛТ. Таким образом, негативные последствия действия ингибитора не являются результатом его неспецифического токсического эффекта [127].

Что касается церамидов, после нарушения барьерной функции эпидермиса активация синтеза сфинголипидов происходит позже, чем холестерина и жирных кислот, – примерно через 6 часов [114, 115], причем она протекает как в поверхностных, так и в глубоких слоях эпидермиса [128, 129]. Активность и уровень мРНК серинпальмитоилтрансферазы – первого из ферментов, участвующих в цепи реакций синтеза сфинголипидов, – повышаются после нарушения барьера [121, 128, 129], тогда как повышения активности синтазы глюкозилцерамидов, как это ни парадоксально, не происходит [130]. В то же время наружное применение ингибитора серинпальмитоилтрансферазы приводит к замедлению восстановления эпидермального барьера. Это указывает на то, что базальной активности синтазы глюкозилцерамидов достаточно для восстановления барьерной функции после ее нарушения [130]. Искусственное восстановление барьерной функции путем наложения на кожу непроницаемой мембраны приводит к ингибированию усиления синтеза сфинголипидов и экспрессии серинпальмитоилтрансферазы [128, 129]. Кроме того, аппликация на кожу ингибитора серинпальмитоилтрансферазы –  $\beta$ -хлор-L-аланина – приводит к замедлению восстановления барьерной функции, уменьшению содержания ЛТ в зернистом слое и сфинголипидов – в роговом [131]. Как и в ситуациях с холестерином и жирными кислотами, аппликация на кожу экзогенных церамидов позволяет устранить негативные последствия действия ингибитора. Это говорит о том, что такие последствия не являются результатом его неспецифического токсического эффекта [131].

## **Возрастные особенности эпидермального липидного барьера**

### **Лица пожилого возраста**

Несмотря на то что в норме барьерная функция эпидермиса пожилых людей (старше 75 лет) приблизительно соответствует таковой у более молодых, ее восстановление после острого нарушения

**Таблица 4.** Влияние наружной терапии смесями физиологических липидов на восстановление барьерной функции у молодых и пожилых людей (адаптировано по [135])

| Физиологические липиды*                  | Молодые       | Пожилые  |
|--|---------------|--|
| Аппликация только одного из трех липидов | Замедление    | Ускорение (только холестерин), замедление (церамиды или СЖК) |
| Аппликация смеси из трех липидов         |               |  |
| в эквимолярном соотношении               | Без изменений | Ускорение  |
| с преобладанием СЖК                      | Ускорение     | Замедление   |
| с преобладанием церамидов                | Ускорение     | Не изучалось   |
| с преобладанием холестерина              | Ускорение     | Ускорение  |

СЖК – свободные жирные кислоты

\* Физиологические липиды – церамиды, холестерин, СЖК

замедлено. Это обусловлено снижением секреции ЛТ и общим уменьшением содержания липидов в роговом слое [113, 132]. При этом в пожилом возрасте наиболее выражен дефицит холестерина и активности фермента ГМГ-КоА-редуктазы, и если у молодых людей острое нарушение барьерной функции ведет к резкому усилению синтеза холестерина и повышению активности указанного фермента, то у пожилых данная компенсаторная реакция значительно менее выражена [132, 133]. В исследованиях, проведенных у старых лабораторных животных, установлено, что наружные аппликации экзогенного холестерина или мевалоната приводят к значительному улучшению барьерной функции [132, 133, 134]. Различия, наблюдаемые при аппликации разных липидных смесей на кожу молодых людей и лиц пожилого возраста, отражены в табл. 4 [135]. С учетом того, что в эпидермисе пожилых людей также значительно снижено содержание глицерина и компонентов естественного увлажняющего фактора [135], становится ясным патогенез такой распространенной в пожилом и старческом возрасте кожной патологии, как сенильный ксероз.

## Новорожденные

У доношенных новорожденных барьерные свойства эпидермиса и его липидный состав не отличаются от таковых у взрослых, но, как и у пожилых, восстановление барьерной функции после ее нарушения замедлено [34, 136], хотя причины этого несколько иные. При рождении рН кожи ребенка нейтрален, в силу чего снижена активность фосфолипазы А2. Это приводит к снижению синтеза СЖК из фосфолипидов и, как следствие, к препятствованию закисления рогового слоя [137, 138]. Повышение рН влечет снижение активности  $\beta$ -глюкоцереброзидазы, в результате чего замедляется синтез керамидов [34, 138]. При этом искусственное закисление рогового слоя новорожденного позволяет восстановить показатель скорости регенерации барьерной функции до нормальных значений [34]. Напрашивается вывод, что измененный гомеостаз эпидермального барьера у новорожденных в значительной мере связан с недостаточным закислением рогового слоя.

### **Влияние стресса и наружной противовоспалительной терапии на липидный гомеостаз эпидермиса**

Психологический стресс сопровождается значительным усилением продукции глюкокортикостероидных гормонов (ГКС) корой надпочечников. Если в норме у взрослого человека вырабатывается 10–30 мг гидрокортизона в сутки, то в условиях стресса суточная продукция может возрасти до 250 мг и даже более [139]. При этом хорошо известно негативное влияние ГКС на эпидермальный барьер – помимо угнетения синтеза структурных белков и клеточной пролиферации, ГКС нарушают синтез эпидермальных липидов и снижают их содержание в роговом слое [140, 141]. Так можно объяснить установленный многими исследователями факт, что психологический стресс приводит к нарушению эпидермального барьера и у людей, и у лабораторных животных [142, 143, 144, 145, 146]. Ингибирование действия ГКС агентом RU-486 либо продукции ГКС антагонистом рецептора кортиколиберина анталармином предотвращает снижение синтеза липидов и нарушение эпидермального барьера у лабораторных животных, находящихся в состоянии стресса [145]. Более того, нарушения эпидермального барьера у животных с индуцированным стрессом могут быть скорректированы путем наружной терапии экзогенными липидами [146].

Очевидно, что все те механизмы, которые лежат в основе негативного влияния эндогенных ГКС на эпидермальный барьер в условиях стресса, имеют место (и зачастую значительно более выражены) при использовании экзогенных ГКС в медицинских целях. Активность модифицированных синтетических ГКС во много раз превышает действие природных ГКС, синтезируемых в организме человека [139], а потому и их воздействие на эпидермальный барьер может быть гораздо более разрушительным. В частности, было продемонстрировано, что даже краткий курс сильных топических ГКС приводит к выраженным нарушениям эпидермального барьера [147].

Ряд авторов изучали влияние на эпидермальный барьер человека клобетазола пропионат. J.S. Као и соавт. установили, что применение 0,05% клобетазола пропионата дважды в день в течение всего 3 дней приводит к выраженному (на 70%) замедлению регенерации барьерной функции эпидермиса по сравнению с нормой, снижению продукции и секреции ЛТ и уменьшению содержания липидов в межклеточном пространстве рогового слоя [147]. При этом нарушения барьерной функции и структурной целостности рогового слоя поддавались коррекции путем наружного применения смеси физиологических

**Таблица 5.** Влияние наружной терапии 0,05% клобетазола пропионатом на содержание липидов в роговом слое эпидермиса здоровых добровольцев (адаптировано по [140])

| Класс липидов | Уменьшение по сравнению с исходным значением, % |
|---------------|---|
| Церамид 1     | 37 ± 5  |
| Церамид 3     | 35 ± 6  |
| Церамид 4     | 15 ± 7  |
| Церамид 5     | 38 ± 7  |
| Церамид 6     | 20 ± 9  |
| Церамид 7     | 29 ± 11   |
| Стероиды      | 30 ± 20   |
| СЖК           | 24 ± 14   |

СЖК – свободные жирные кислоты

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD)

\* Содержание церамида 2 в данном эксперименте не удалось определить по техническим причинам

липидов (церамиды, холестерин, СЖК) в эквимолярном соотношении [147]. Таким образом, было доказано, что описанные негативные изменения являются следствием ингибирующего действия топических ГКС на синтез эпидермальных липидов.

В исследовании L. Kolbe и соавт. [140] при помощи различных неинвазивных методик изучалось влияние на эпидермальный барьер наружной терапии 0,05% кремом клобетазола пропионата, наносившимся дважды в день на кожу предплечий 24 здоровых добровольцев женского пола в течение 3–4 недель. Было установлено, что применение клобетазола пропионата привело к значительному уменьшению толщины рогового слоя, размера клеток зернистого слоя ( $572 \pm 89$  мкм<sup>2</sup> до  $378 \pm 5$  мкм<sup>2</sup>), числа капиллярных сосудов и глубины их залегания (и в контрольной группе, и в группе, подвергшейся воздействию клобетазола пропионата, глубина составила  $68 \pm 9$  мкм), очень выраженному истончению дермы, по данным ультразвукового исследования ( $p < 0,001$  по сравнению с исходным значением, причем наиболее выраженное уменьшение толщины дермы имело место в первую неделю применения топического ГКС), а также значительному снижению всех липидных фракций эпидермиса (табл. 5).

S.K. Ahn и соавт. изучали влияние на эпидермальный барьер 0,05% клобетазола пропионата, применяемого в виде монотерапии и в сочетании со смесью физиологических липидов (псевдоцерамид, стеариновая кислота, холестерин, а также сквален, триглицериды и т.д.) у мышей [148]. Выявлена выраженная атрофогенность топического ГКС, проявлявшаяся, в частности, в значительном нарушении барьерных свойств эпидермиса, при этом параллельное применение липидной смеси позволяло уменьшить выраженность негативных последствий стероидной терапии, хотя и не устраняло их полностью. В дальнейшем способность липидных смесей, содержащих псевдоцерамиды, частично нивелировать негативное влияние топического ГКС на эпидермальный барьер была продемонстрирована этой же группой авторов на лабораторных животных с использованием слабого топического ГКС – гидрокортизона [149].

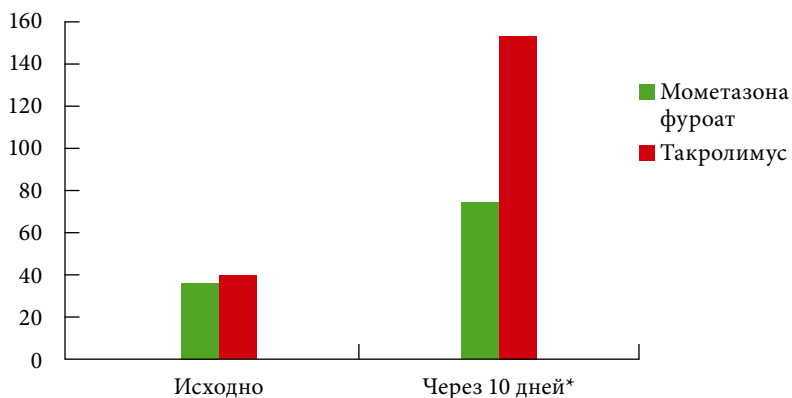
Альтернативой топического ГКС является новый класс наружных противовоспалительных средств – топические ингибиторы кальциневрина: мазь такролимуса (Протопик) и крем пимекролимуса (Элидел). Их безусловное преимущество – отсутствие нежелательных явлений, свойственных топическим ГКС. Эти препараты не вызывают



атрофии кожи, поскольку не влияют на синтез структурных белков и клеточную пролиферацию, и не угнетают функцию коры надпочечников, при этом по эффективности не уступают ГКС (эффективность такролимуса соответствует сильному (III) классу топических ГКС, эффективность пимекролимуса – слабому (I)) [150].

К недостаткам топических ингибиторов кальциневрина относится их способность оказывать негативное влияние на липидный метаболизм в эпидермисе. Несмотря на то что в исследовании К. Kikuchi и соавт. влияния такролимуса на барьерные свойства эпидермиса здоровых добровольцев выявить не удалось (в отличие от использовавшегося для сравнения 0,12% бетаметазона валерата) [151], более позднее исследование М. Kim и соавт. на здоровых добровольцах и лабораторных животных показало, что и пимекролимус, и такролимус вызывали задержку восстановления барьерной функции (хотя и не повышали транэпидермальную потерю воды), а также уменьшали содержание липидов, необходимых для синтеза ферментов и ЛТ [152]. Нанесение смеси физиологических липидов в эквимолярном соотношении в сочетании с топическим ингибитором кальциневрина предотвращало негативные изменения.

Однако вышеупомянутые исследования проводились с участием здоровых добровольцев. У больных атопическим дерматитом



**Рис. 8.** Влияние терапии мометазона фуруатом и такролимусом на протяженность липидных мембран в межклеточных пространствах рогового слоя пациентов с атопическим дерматитом (адаптировано по [153]); ЛММКП – липидные мембраны межклеточного пространства, МКП – межклеточное пространство; \*  $p < 0,001$

применение такролимуса не только не ухудшает липидный профиль эпидермиса, но, напротив, способствует его нормализации [153]. Это легко объяснимо, так как воспалительный процесс при atopическом дерматите вкупе с генетически детерминированными нарушениями эпидермального барьера оказывает выраженное негативное влияние на липидный метаболизм, тогда как его купирование способствует улучшению показателей липидного обмена.

В исследовании S. Dahnhardt-Pfeiffer и соавт. показано, что при использовании 0,1% мази такролимуса либо 0,1% крема мометазона фууроата у пациентов с atopическим дерматитом в фазе обострения противовоспалительная терапия указанными препаратами через 10 дней приводила к значительному увеличению содержания липидов в роговом слое в обеих группах, однако в группе, получавшей такролимус, оно было гораздо более выраженным, чем в группе, получавшей мометазона фууроат [153]. По данным трансмиссионной электронной микроскопии, при использовании мометазона протяженность липидных мембран в межклеточном пространстве возросла с  $37 \pm 7$  до  $75 \pm 14$  нм на  $1000 \text{ нм}^2$  межклеточного пространства, а при применении такролимуса – с  $40 \pm 5$  до  $155 \pm 2$  нм на  $1000 \text{ нм}^2$  межклеточного пространства (рис. 8). При этом показатель увлажненности рогового слоя при использовании такролимуса значительно возрос, а на фоне мометазона фууроата не претерпел изменений.

Приведенные данные обосновывают применение в качестве наружной терапии воспалительных дерматозов комбинации топических ГКС и/или топических ингибиторов кальциневрина с эмолентами (смягчающими и увлажняющими средствами), содержащими физиологические липиды, так как они позволяют не только скорректировать нарушения эпидермального барьера, сопровождающие кожное воспаление, но и уменьшить негативное влияние противовоспалительных агентов на барьерную функцию.

### **Нарушения эпидермального липидного гомеостаза при кожных заболеваниях на примере atopического дерматита и псориаза**

Различные нарушения эпидермального липидного барьера служат важнейшим патогенетическим звеном большого количества болезней кожи – atopического дерматита, псориаза, ихтиозов (ламеллярный, вульгарный, X-сцепленный), синдрома Нетертона и др.,

**Таблица 6.** Липидные нарушения в роговом слое больных АД и псориазом (адаптировано по [42] с дополнениями)

| Дерматоз             | Липидный состав   | Организация липидов   | Нарушения в очагах поражения и в непораженной коже                     |
|----------------------|---|---|--|
| Атопический дерматит | ↓ церамидов NP, EOS, EOP, EOH, EOdS;<br>↑ церамидов AS, AH, AP, AdS, NS | Нарушение формирования фазы с длинной периодичностью, укорочение ламеллярной периодичности, ↓ орторомбической организации | Изменения и в очагах поражения (более выражены), и в непораженной коже |
| Псориаз              | ↓ церамидов EOP, NP, AP;<br>↑ церамидов AS, NS                          | Нарушение формирования фазы с длинной периодичностью, укорочение ламеллярной периодичности                                | Изменения только в очагах поражения                                    |

а также метаболических болезней, при которых кожа является одним из поражаемых органов, – синдромов Дорфмана – Чанарина, Шегрёна – Ларссона, Конради – Хюнерманна, болезней Рефсума и Ниманна – Пика и др. Описание наблюдаемых при указанных заболеваниях липидных нарушений – масштабная задача, а потому в настоящем пособии в качестве иллюстрации приведем данные по двум дерматозам, наиболее часто встречающимся в практике дерматолога, – атопическому дерматиту и псориазу. Информация по нарушениям эпидермального липидного барьера, наблюдаемым при атопическом дерматите и псориазе, систематизирована в табл. 6 [42].

### Атопический дерматит

Тяжелые генетически детерминированные нарушения эпидермального барьера играют важнейшую роль в патогенезе атопического дерматита. Существуют две точки зрения на проблему, какое звено в патогенезе атопического дерматита первично: иммунные нарушения (повышение экспрессии интерлейкинов 4, 5, 13, 25, 31, тимического стромального лимфопоэтина, гранулоцитарно-

макрофагального колониестимулирующего фактора, FcεRI-рецепторов, провоспалительных дендритных эпидермальных клеток и т.д.) – концепция «изнутри наружу» – или нарушения эпидермального барьера (мутации генов белка филаггрина, ингибиторов сериновых протеаз (LEKTI), повышение активности сериновых протеаз – калликреинов 5 и 7, нарушение дифференцировки кератиноцитов, выраженное нарушение эпидермального липидного гомеостаза и т.д.) – концепция «снаружи внутрь». Несмотря на непрекращающуюся полемику по этому вопросу, сегодня большинство авторов склоняются ко второй теории [154, 155, 156, 157]. Подтверждением этого мнения служат следующие наблюдения [157, 158, 159, 160, 161]:

- выраженность нарушений эпидермального барьера коррелирует с тяжестью течения атопического дерматита;
- значительные нарушения эпидермального барьера имеют место как в очагах поражения, так и на непораженной коже больных атопическими заболеваниями;
- при атопическом дерматите доказана эффективность базовой наружной терапии эмолентами, позволяющими частично скорректировать нарушения барьерной функции.

Оставляя за рамками данного пособия все прочие элементы патологии эпидермального барьера при атопическом дерматите, акцентируем наше внимание на нарушениях липидного обмена. У пациентов с атопическим дерматитом общее содержание липидов в коже снижено как в очагах поражения, так и вне их [75, 162]. Относительно соотношения различных фракций липидов данные противоречивы: одни исследователи указывают на снижение доли керамидов на фоне увеличения доли холестерина [162, 163], другим этого продемонстрировать не удалось [164, 165].

Имеются данные, касающиеся отдельных подклассов керамидов при атопическом дерматите. Так, было показано, что в роговом слое больных атопическим дерматитом значительно снижено содержание керамидов 1 и 3 (EOS и NP), что коррелировало с нарушением барьерной функции [162, 163, 164, 165]. При этом наблюдалось относительное повышение содержания керамидов 2, 5 и 6 (NS, AS и AP) [162, 164]. Предпринимались безуспешные попытки установить ассоциативность мутаций гена филаггрина (признанного в последнее время важным патогенетическим фактором нарушений эпидермального барьера при атопическом дерматите) и липидных нарушений [74, 166]. По-

видимому, эти патогенетические процессы протекают параллельно друг другу.

В 2010 г. J. Ishikawa и соавт. продемонстрировали увеличение содержания в пораженной коже больных атопическим дерматитом керамидов NS с короткой цепью (общим числом атомов углерода 34) на фоне снижения содержания длинноцепочечных ацилцерамидов [164]. Позднее эти наблюдения были подтверждены и для кожи больных атопическим дерматитом вне очагов поражения, при этом обнаружена выраженная корреляция интенсивности трансэпидермальной потери воды и указанных изменений [167]. В отношении СЖК наблюдаются схожие изменения – в коже больных атопическим дерматитом (в том числе непораженной) снижено содержание СЖК с очень длинной цепью (свыше 24 атомов углерода) и повышено содержание более коротких (16–18 атомов углерода) СЖК, а также мононенасыщенных жирных кислот [168, 169].

Помимо анализа химического состава липидов при атопическом дерматите проводились также исследования, направленные на изучение липидной пространственной организации при этом дерматозе. Оказалось, что в латеральной организации липидов в роговом слое пациентов с атопическим дерматитом преобладает гексагональный тип, тогда как орторомбический наблюдается реже в сравнении со здоровой кожей; эти изменения коррелировали с величиной трансэпидермальной потери воды [167, 168, 170]. Ламеллярная организация при атопическом дерматите также нарушена – установлено уменьшение образования фазы с длинной периодичностью как в очагах поражения, так и в непораженной коже [167, 171].

Причин, приводящих к подобным нарушениям липидного профиля у больных атопическим дерматитом, множество, и не все детально изучены. В качестве гипотезы, объясняющей наблюдаемый при атопическом дерматите дисбаланс керамидов, можно назвать изменение активности ферментов, необходимых для синтеза керамидов. Так, при атопическом дерматите снижены экспрессия и активность сфингомиелиназы и  $\beta$ -глюкоцереброзидазы [172, 173, 174]. При этом известно, что конвертация некоторых керамидов, в частности, 2 и 5 (NS и AS), содержание которых повышено при атопическом дерматитом, может опосредоваться обоими ферментами (то есть существует некоторое дублирование функции), тогда как для керамидов 1 и 3 (EOS и NP), содержание которых снижено, участие  $\beta$ -глюкоцереброзидазы обязательно [175, 176].

## Псориаз

Псориаз – кожное заболевание, при котором имеют место как иммунные нарушения, так и патология эпидермального барьера; частота псориаза в европейской популяции составляет около 2% [177, 178, 179]. Наряду с нарушением процессов ороговения и усиленной пролиферацией корнеоцитов при данном дерматозе наблюдаются также липидные нарушения. S. Motta и соавт. проанализировали профиль липидов рогового слоя в очагах псориазического поражения и выявили снижение относительного содержания керамидов 1 (EOS), 3 (NP) и 6 (AP) на 40, 65 и 25% соответственно на фоне повышения содержания керамидов 2 (NS) и 5 (AS) на 33 и 65% соответственно [78]. Эти же исследователи установили, что барьерные свойства эпидермиса (и, как следствие, трансэпидермальная потеря воды) были значительно нарушены в очагах поражения, тогда как на непораженной коже больных псориазом не отличались от таковых у здоровых лиц [180].

При псориазе также нарушена ламеллярная организация липидов – в очагах поражения выявлено уменьшение расстояния между ламеллярными липидными фазами и снижение образования фазы с длинной периодичностью [42]. Однако подобные изменения не обнаруживались в участках непораженной кожи. Это указывает на то, что в отличие от атопического дерматита при псориазе патологические изменения эпидермиса имеют место только в очагах поражения, без вовлечения остальных зон.

### **Клинические подходы к коррекции нарушений эпидермального липидного барьера**

#### **Общие принципы**

Наружные средства, действие которых направлено на восстановление эпидермального барьера, смягчение и увлажнение кожи, известны человечеству с доисторических времен. Сегодня уже не представляется возможным точно установить, когда человек начал использовать с этой целью растительные масла и животные жиры. В наше время эти средства получили название «эмоленты» (в переводе с англ. – смягчающие). Основные компоненты, входящие в состав подобных средств, условно можно разделить на три категории:

1. Оклюзивные компоненты, препятствующие трансэпидермальной потере воды за счет ингибирования испарения. К этой группе от-

носятся прежде всего так называемые нефизиологические липиды – вазелин, парафин, ланолин, пчелиный воск, а также окклюзивные агенты нелипидной природы (например, силиконы).

2. Гигроскопические компоненты, связывающие и удерживающие воду в эпидермисе: глицерин (в эпидермисе человека образуется при липолизе триглицеридов и является одним из важнейших гумектантов), аминокислоты (в эпидермисе образуются при протеолизе белка филаггрина), мочевины, гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, кератансульфат и т.д.) и пр.

3. Физиологические липиды (церамиды, холестерин, СЖК).

Применение содержащих липиды средств для ухода за кожей и лечения кожных заболеваний можно свести к двум подходам. Первый заключается в использовании средств, содержащих вышеперечисленные нефизиологические липиды. В качестве классического образца подобного средства можно привести пропись крема Унны, известную дерматологам с XIX в. [181]:

*Rp.: Lanolini*

*Vaselini*

*Aq. Calcis* aa 10,0

*M.f. ung.*

*D.S. Смазывать кожу*

Нефизиологические липиды не проникают в ЛТ, но заполняют межклеточные пространства рогового слоя в виде гомогенной гидрофобной массы, блокируя трансэпидермальную потерю воды и электролитов [182]. Это приводит к быстрому, хотя и неполному восстановлению барьерных свойств эпидермиса [114, 183]. Именно искусственное восстановление эпидермального барьера, приводящее к ингибированию репаративных процессов и незавершенности коррекции нарушений, является основным отрицательным моментом применения нефизиологических липидов [114, 183]. С учетом того, что окклюзивное действие липидов продолжается около 6 часов, по их истечении требуется повторное нанесение эмоленга.

Второй подход заключается в использовании липидов или их предшественников, которые в норме содержатся в ЛТ (церамиды, холестерин, СЖК). Аппликация на кожу эквимольярной смеси этих липидов способна значительно ускорить восстановление барьерных свойств эпидермиса [183, 184, 185, 186]. Физиологические липиды проникают через роговой слой в клетки зернистого слоя эпидермиса

**Таблица 7.** Алгоритмы выбора метода коррекции нарушений эпидермального липидного барьера (адаптировано по [114])

| <b>Компоненты, входящие в состав эмульгентов</b> | <b>Стратегия восстановления барьерной функции</b>                     | <b>Клиническая ситуация</b>   |
|--|---|---|
| Окклюзионные<br>Окклюзионные повязки             | Допускающие испарение   | Заживление ран  |
|  | Блокирующие испарение   | Келоиды   |
| Нефизиологические липиды                         | Вазелин, ланолин и т.д.   | Лучевой дерматит, тяжелые солнечные ожоги   |
|  |   | Недоношенные дети в возрасте < 34 недель  |
| Физиологические липиды                           | С преобладанием холестерина   | Сенильный ксероз, фотостарение  |
|  | С преобладанием керамидов   | Атопический дерматит  |
|  | С преобладанием СЖК   | Кожа новорожденных, включая псориаз и пеленочный дерматит (с добавлением нефизиологических липидов)                 |
|  | В эквимолярном соотношении либо с преобладанием любого из компонентов | Раздражительный контактный дерматит (с добавлением нефизиологических липидов), лечение ТГКС, психологический стресс |

СЖК – свободные жирные кислоты, ТГКС – топические глюкокортикостероиды

и проходят через эндоплазматический ретикулум и проксимальную часть аппарата Гольджи в его дистальные отделы (сеть транс-Гольджи), где формируются ЛТ; в этих отделах происходит смешение экзогенных липидов с эндогенными [183, 184, 185, 186]. При этом важно, чтобы липиды в применяемой экзогенной смеси находились в правильном соотношении, поскольку при использовании неполной смеси либо смеси с нарушенным балансом трех указанных категорий физиологических липидов нарушается структура ЛТ, что негативно влияет на барьерную функцию эпидермиса [183, 184, 185, 186].

В некоторых клинических ситуациях, когда наблюдается особенно выраженное снижение какой-либо одной из трех категорий



физиологических липидов, наибольший эффект может дать применение смеси липидов с преобладанием недостающего в эпидермисе компонента. Например, как уже упоминалось выше, у пожилых людей (как и у старых лабораторных животных) синтез холестерина в эпидермисе снижен в наибольшей степени. Следовательно, наружное использование холестерина или липидных смесей, в которых он преобладает, значительно улучшает барьерную функцию, тогда как применение смесей с преобладанием СЖК, напротив, замедляет ее восстановление [132, 133, 134].

При атопическом дерматите наиболее выражен дефицит керамидов, в связи с чем предпочтительны смеси с преобладанием данного компонента [187]. Так, смесь, содержащая керамиды, холестерин и СЖК в молярном соотношении 3:1:1, оказалась эффективной в лечении атопического дерматита [188, 189]. В ряде исследований было установлено, что синтетические псевдокерамиды способны заменить натуральные, при этом достигается дополнительный положительный эффект в виде отсутствия избыточного апоптоза [190, 191]. В одном простом опыте было продемонстрировано уменьшение проявлений атопического дерматита и улучшение барьерных свойств эпидермиса у детей с атопическим дерматитом, которым была произведена замена обычных эмолентов на смесь физиологических липидов с преобладанием керамидов (TriCeram<sup>®</sup> компании Esprident, Германия) [192]. Позже в слепом многоцентровом клиническом исследовании, в котором приняли участие дети с атопическим дерматитом средней тяжести, крем с аналогичным соотношением физиологических липидов EpiCeram<sup>®</sup> (PuraCap Pharmaceuticals, США), одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA), показал эффективность, сопоставимую с топическим ГКС средней активности флутиказона пропионатом [193].

К недостаткам смесей физиологических липидов можно отнести их неэффективность в определенных клинических ситуациях. Так, при повреждении секреторной системы ЛТ (например, в случае облучения ультрафиолетовыми, рентгеновскими лучами или у сильно недоношенных детей) включение этих липидов в ЛТ невозможно, вследствие чего их положительное влияние на барьерную функцию эпидермиса нивелируется [194, 195, 196].

Во многих случаях оптимальным является сочетание физиологических и нефизиологических липидов, поскольку действие

физиологических липидов носит отсроченный по времени характер, тогда как аппликация на кожу нефизиологических липидов приводит к практически мгновенному улучшению барьерных свойств эпидермиса. В целом выбор метода восстановления барьерной функции эпидермиса следует осуществлять индивидуально, с учетом клинической ситуации. Некоторые алгоритмы выбора средств восстановления эпидермального барьера приводятся в табл. 7 [114].

## Клинический опыт использования смеси физиологических липидов на примере средства Локобейз® Рипеа

### Общие сведения

Сегодня на российском рынке одним из немногих эмолентов, имеющих в своем составе все 3 категории физиологических липидов, является средство Локобейз® Рипеа (Astellas Pharma Europe B.V., Нидерланды). Локобейз® Рипеа поставляется в Российскую Федерацию в тубах по 30 г (в Европе используются также тубы по 100 г); срок годности составляет 3 года, после вскрытия тубика – 12 месяцев.

Локобейз® Рипеа представляет собой крем с эмульсионной структурой «вода в масле» (содержание непрерывной липидной фазы – 63%), в связи с чем имеет густую насыщенную текстуру и показан при выраженной сухости кожи. Его следует в небольшом количестве наносить на сухие участки кожи и втирать массирующими движениями. В состав крема входят керамид 3 (NP), холестерин и СЖК (пальмитиновая и олеиновая) в равном массовом соотношении, что обеспечивает физиологичность восстановления эпидермального барьера. Обращает на себя внимание высокое содержание керамида 3 (1%) – известно, что положительное влияние на барьерную функцию эпидермиса отмечается уже при концентрации данного керамида в используемом средстве от 0,05% [197]. В связи с этим можно констатировать, что такое содержание керамида 3 будет обеспечивать лечебный эффект даже при кожных заболеваниях, сопровождающихся выраженным нарушением липидного профиля рогового слоя.

В качестве окклюзивного компонента Локобейза Рипеа используются парафин мягкий белый, парафин твердый и парафин жидкий (нефизиологические липиды), обеспечивающие быстрый эффект непосредственно после нанесения средства. Особенностью препарата является применение запатентованной технологии наночастиц твер-

дого парафина (средний размер частиц – 0,8 мкм). Данные наночастицы выполняют двойную функцию – обеспечивают матирующий эффект (после нанесения на кожу средство не оставляет жирного блеска), а также служат «проводником» для физиологических липидов. За счет этого липиды легче преодолевают роговой слой эпидермиса и проникают в кератиноциты зернистого слоя, где подвергаются процессингу в ЛТ. Параметры дерматокинетики обеспечивают продолжительность действия до 24 часов, что дает возможность применять Локобейз® Рипеа 1 раз в сутки (больным атопическим дерматитом рекомендуется наносить эмомент после каждой водной процедуры).

Эффект гигроскопического увлажнения обеспечивается за счет наличия в составе средства глицерина. Глицерин – широко известный гомеопласт (продукт липолиза триглицеридов кожного сала), в значительном количестве присутствующий в эпидермисе человека. В двойном слепом сравнительном исследовании средств ухода за кожей, содержащих глицерин или мочевины, было установлено, что глицерин и мочевина обладают равным увлажняющим действием, однако мочевина чаще вызывает раздражение [198].

Локобейз® Рипеа не содержит консервантов, отдушек или красителей, что дает возможность применять это средство даже у такой уязвимой с точки зрения сенсбилизации категории лиц, как пациенты с атопическим дерматитом. Еще одним бесспорным преимуществом этого препарата является отсутствие анионных и катионных эмульгаторов, способных значительно нарушать эпидермальный липидный барьер. Используемый с целью эмульгирования сорбитана олеат не обладает ионогенностью, что сводит к минимуму подобный эффект [199].

Локобейз® Рипеа можно смешивать со многими другими активными компонентами, создавая препараты *ex tempore*. Наиболее распространенными среди них являются пропиленгликоль, мочевина, молочная кислота, раствор салициловой кислоты менее 3%, оксид цинка. Однако данный крем несовместим с некоторыми веществами, в частности, ихтиолом (по причине загустевания и нарушения вязкости), дегтем (загустевание, выпадение осадка), раствором салициловой кислотой более 3% (загустевание), резорцином 2 и 5% (изменение типа эмульсии). Следует помнить, что приготовленные *ex tempore* препараты могут отрицательно влиять на способность Локобейза Рипеа восстанавливать эпидермальный барьер, повышать

вероятность раздражения кожи, а также влиять на стабильность эмульсионных фаз и сроки хранения.

#### Клинические данные

Накоплен большой массив клинических данных, подтверждающих эффективность эмолента Локобейз® Рипеа. Одно из первых исследований было проведено E. Berardesca и соавт. в Италии в 2001 г. [200]. В это многоцентровое исследование были включены 580 пациентов с раздражительным контактным, аллергическим контактным либо атопическим дерматитом. Они были разделены на 2 группы, одна из которых получала монотерапию Локобейзом Рипеа 1–2 раза в сутки, другая – Локобейз® Рипеа в сочетании с топическим ГКС. Лечение продолжалось до полного очищения кожи, но не более 8 недель. Комбинированная терапия оказалась достоверно более эффективной по таким критериям, как эритема, зуд и общая тяжесть заболевания; в то же время по критериям сухости, шелушения и растрескивания значимых различий выявлено не было, а среди пациентов с аллергическим контактным дерматитом наблюдалось статистически значимое различие по критерию сухости кожи в пользу группы, получавшей монотерапию кремом Локобейз® Рипеа. В целом в обеих группах на 4-й и 8-й неделях наблюдалось статистически значимое улучшение всех рассматриваемых параметров по сравнению с исходными значениями. Авторы пришли к заключению, что сбалансированные липидные смеси эффективно улучшают барьерные свойства и клиническое состояние кожи при воспалительных дерматозах.

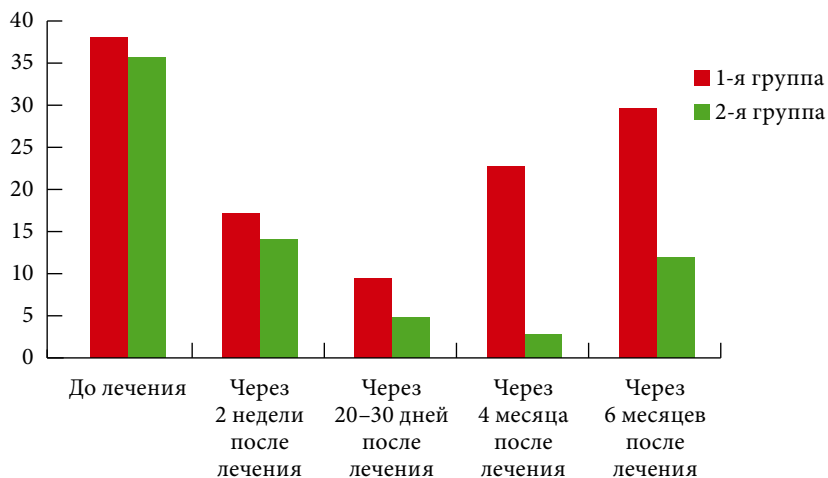
В Японии в 2002 г. M. Kawashima провел исследование с участием 40 пациентов, имевших выраженную сухость кожи, обусловленную атопическим дерматитом или ксеродермой [201]. Всем пациентам была назначена монотерапия эмоленом Локобейз® Рипеа 1–2 раза в день в течение 4 недель (иные средства наружной терапии, включая топические ГКС, не применялись). В итоге лечение было признано эффективным у 85% участников наблюдения. Автор сделал следующий вывод: Локобейз® Рипеа – безопасный и эффективный увлажняющий крем для симптоматического лечения сухости кожи, вызванной кожными заболеваниями.

В 2001 г. в Дании J.T. Mortensen и соавт. [202] провели сравнительное исследование применения Локобейза Рипеа и вазелина после шлифовки кожи углеродным лазером. В исследовании приняли участие

18 пациентов, подвергшихся данной процедуре с целью удаления шрамов, оставшихся после акне. Пациентам на одну половину лица наносился крем Локобейз® Рипеа, на другую – вазелин; оба средства применялись не менее 2 раз в день в течение 7 дней. В первые 2 дня наблюдалось значимое различие в пользу Локобейза Рипеа по критерию мокнутия, в последующие дни данное различие было нивелировано. По остальным критериям (шелушение, эритема, отек, боль, длительность заживления и косметические результаты) различий выявлено не было. При этом по косметическим критериям 62% пациентов предпочли Локобейз® Рипеа и только 11% – вазелин; оставшиеся 27% не определились с выбором.

В 2003 г. в Нидерландах схожие результаты получили М. Kucharekova и соавт. [203]. Под наблюдением находились 30 пациентов с хронической экземой кистей рук, которые были разделены на 2 группы. Первая группа получала лечение кремом Локобейз® Рипеа, вторая – традиционной вазелин-ланолиновой мазью (белый вазелин и ланолин в пропорции 50/50). Оба средства наносились 2 раза в день в течение 2 месяцев; в случае обострения заболевания допускалось применение топических ГКС умеренной активности. Хотя в целом пациенты по критериям косметических свойств и эффективности более высоко оценили Локобейз® Рипеа, статистически достоверных различий ни по объективным, ни по субъективным критериям оценки выявлено не было.

Подобное отсутствие различий в эффекте от применения Локобейз® Рипеа и традиционных эмолентов противоречит данным некоторых других исследований. Так, в 2009 г. А.А. Тихомировым и соавт. [204] было проведено исследование применения Локобейза Рипеа в составе комбинированной терапии у детей с атопическим дерматитом. В исследовании приняли участие 60 детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет, страдающих атопическим дерматитом средней тяжести, которые были поровну распределены в 2 группы: 1-я группа получала Локоид® (гидрокортизона 17-бутират) мазь 0,1% 2 раза в день в сочетании с кремом Локобейз® Рипеа 1 раз в сутки в течение 3 недель, 2-я – Локоид® 2 раза в день и крем Унны 2 раза в сутки в течение 3 недель. Оценка эффективности проводилась на 7-й, 14-й и 21-й день лечения. Лечение было признано эффективным (ремиссия или значительное улучшение) у 28 (93,3%) пациентов, получавших Локобейз® Рипеа, и 16 (53,3%), получавших крем Унны. Улучшение наблюдалось у 2 (6,7%)



**Рис. 9.** Динамика индекса SCORAD у пациентов, получавших стандартную терапию (1-я группа) и стандартную терапию в сочетании с Локобейзом Рипеа (2-я группа). Различия между группами высокодостоверны:  $p = 0,03-0,0000001$  (адаптировано по [205])

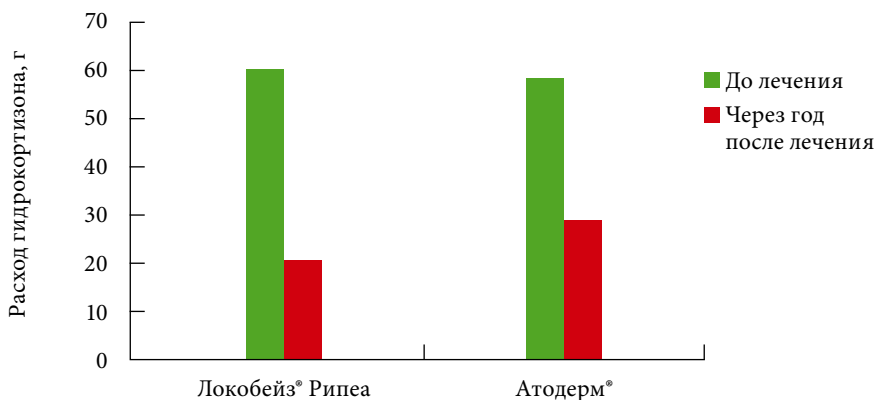
и 14 (46,7%) пациентов соответственно. Случаев неэффективности лечения не зарегистрировано ни в одной из групп. Кроме того, средняя продолжительность применения топического ГКС в течение исследования у пациентов 1-й группы составила 17 дней, а у больных из 2-й группы – 22 дня, что потенциально свидетельствует о снижении потребности в наружных ГКС при использовании Локобейза Рипеа. Авторы заключили, что крем Локобейз® Рипеа оказался более эффективным средством в сравнении с традиционной терапией, и его применение отличалось хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности.

Аналогичная тенденция прослеживалась и в проведенном Ю.Н. Перламутровым и соавт. [205] в 2009 г. исследовании, в котором приняли участие 112 пациентов в возрасте от 3 до 34 лет, страдающих atopическим дерматитом легкого и среднетяжелого течения. Они были распределены в 2 группы: 1-я (n=30) получала стандартную терапию (топические ГКС, антигистаминные, десенсибилизирующие препараты) в сочетании с кремом Унны 2 раза в сутки в течение 20–30 дней, 2-я (n=82) – стандартную терапию (топические ГКС, антигистаминные, десенсибилизирующие препараты) и Локобейз® Рипеа 1 раз в сутки

в течение 20–30 дней и далее в течение еще 4 месяцев. Анализ ближайших и отдаленных результатов лечения выявил снижение частоты обострений у 66,7% пациентов 2-й группы и лишь у 30,8% – первой. Снижение продолжительности обострений у больных atopическим дерматитом также было более выраженным во 2-й группе – у 79,6% пациентов против 23,1% в контроле. Средние значения индекса SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) на отдаленных сроках после отмены лечения подтверждают противорецидивный эффект продолжительной корнеотерапии кремом Локобейз® Рипеа (рис. 9) [205]. Наряду с этим у пациентов, получавших Локобейз® Рипеа, отмечалось более выраженное снижение интерлейкинов 4 и 6 в сыворотке крови, а также более выраженное улучшение показателей корнеометрии. Авторы констатировали, что данный эмомент является эффективным средством базисной терапии atopического дерматита и в результате его использования достигается выраженный противорецидивный эффект, отвечающий современным требованиям к методам вторичной профилактики при аллергодерматозах.

Об эффективности эмомента Локобейз® Рипеа при лечении пациентов с atopическим дерматитом сообщают и другие российские авторы. В частности, в ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России под наблюдением О.Г. Елисютиной и соавт. находились 40 пациентов в возрасте от 14 до 60 лет, страдающих atopическим дерматитом средней тяжести, которые были поровну распределены в 2 группы. Первая группа получала Локоид® 2 раза в день в течение не более 28 дней, пациентам 2-й группы дополнительно к мази Локоид® 2 раза в день назначили Локобейз® Рипеа 1 раз в сутки в течение не более 28 дней [206]. Оценка эффективности проводилась на 7-й и 28-й день лечения. Было установлено, что на обеих контрольных точках комбинированная терапия с использованием Локобейз® Рипеа обеспечивала достоверно более выраженный эффект по критериям снижения индекса SCORAD, улучшения качества жизни по опроснику CDLQ (Children's Dermatology Life Quality Index), а также индекса сухости кожи. При этом среднее время до полного разрешения кожных проявлений atopического дерматита составило 16 дней в случае монотерапии топическим ГКС и 9 – в случае комбинированной терапии топическим ГКС и Локобейзом Рипеа.

Было также проведено 2 исследования, в которых сравнивали Локобейз® Рипеа с другим эмоментом – кремом Атодерм® (Bioderma,



**Рис. 10.** Потребность в топических ГКС до и после лечения в группах пациентов, принимавших Локобейз® Рипеа и Атодерм® (адаптировано по [207])

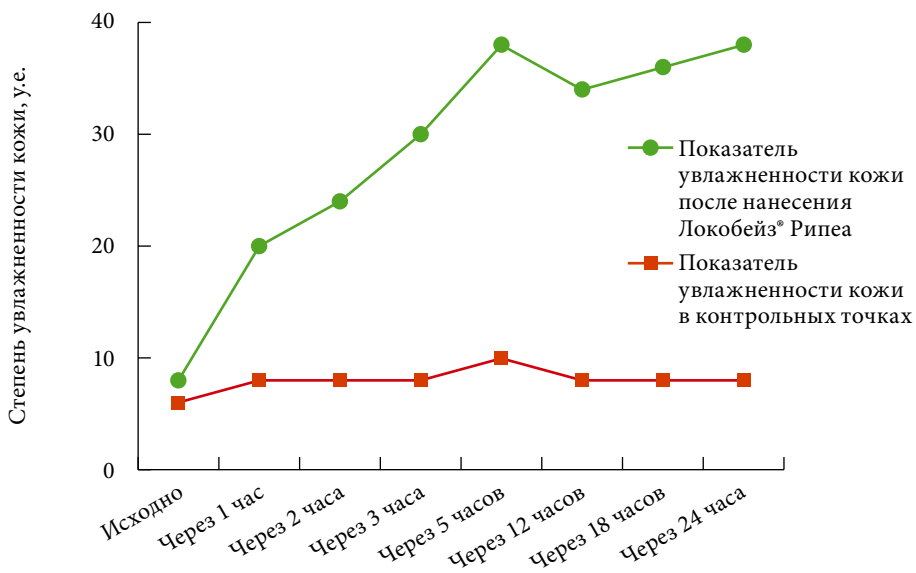
Франция), представляющим собой вазелиново-глицериновый комплекс в дисперсном состоянии и включающим различные полисахариды растительного происхождения, динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, витамин Е, феноксиэтанол, парабены. В ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России Д.В. Прошутинская и соавт. провели открытое рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности наружного применения Локобейза Рипеа в сравнении с Атодермом у детей с атопическим дерматитом [207]. Тридцать пациентов в возрасте от 6 месяцев до 12 лет с атопическим дерматитом средней степени тяжести (индекс SCORAD  $\geq 20$  и  $\leq 60$  баллов) были случайным образом распределены в 2 группы. Всем пациентам применяли Локоид® 1–3 раза в день по мере необходимости, однако пациенты 1-й группы (n=15) в качестве второго компонента комбинированной терапии получали Локобейз® Рипеа 1–2 раза в сутки во время обострений и 1 раз в сутки в период ремиссии в течение 1 года, а пациенты 2-й группы (n=15) получали Атодерм® 2 раза в сутки в течение 1 года. Критериями оценки стали показатели индекса SCORAD, длительность периодов ремиссии, показатели дерматологического индекса качества жизни для детей CDLQI, потребность в использовании топических ГКС, применение аппаратных методик (корнеометрия, теваметрия, рН-метрия). Через год в обеих группах отмечалась выра-



женная положительная динамика: уменьшение SCORAD с  $47 \pm 10,8$  до  $10,2 \pm 8,9$  в 1-й группе и с  $44,1 \pm 14,9$  до  $11,4 \pm 8,6$  во 2-й; уменьшение трансэпидермальной потери воды (по данным теваметрии) с  $38 \pm 15,1$  до  $12 \pm 2,6$  в 1-й группе и с  $34,8 \pm 15,6$  до  $13,8 \pm 3,3$  во 2-й; снижение pH (pH-метрия) с  $5,9 \pm 0,6$  до  $5,5 \pm 0,9$  в 1-й группе и с  $6 \pm 0,9$  до  $5,6 \pm 0,8$  во 2-й; возрастание показателя увлажненности (корнеометрия) с  $19,2 \pm 5,1$  до  $48,9 \pm 9,8$  в 1-й группе и с  $22,5 \pm 9,3$  до  $43,4 \pm 9,2$  во 2-й. Потребность в наружной терапии ГКС рассчитывалась по следующей формуле: количество препарата (г) = площадь поражения ( $\text{см}^2$ )  $\times$  0,00154  $\times$  частота нанесения (1–3 раза в день)  $\times$  количество дней. Было установлено, что использование крема Локобейз® Рипеа приводило к существенно более выраженному уменьшению потребности в топических ГКС по сравнению с использованием крема Атодерм® (рис. 10). Большинство пациентов обеих групп отмечали значительное улучшение качества жизни на фоне терапии. Все указанные тенденции были более выражены в группе, получавшей Локобейз® Рипеа, хотя и не достигли уровня статистической значимости [207].

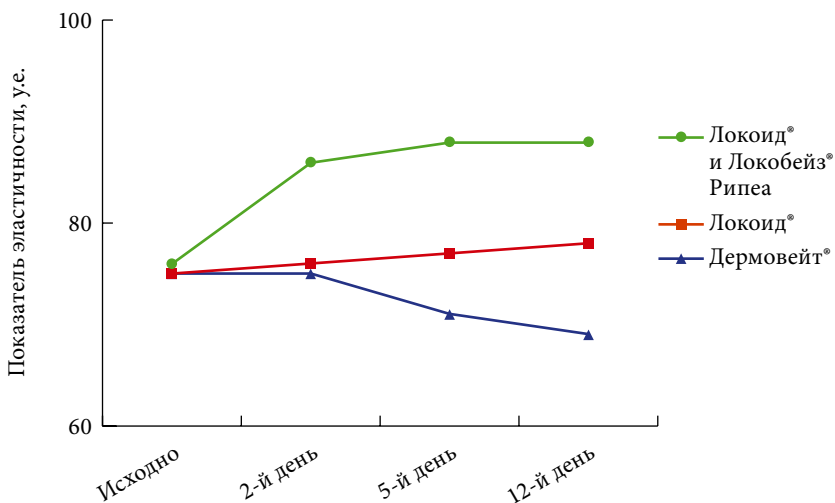
Аналогичный дизайн имело проведенное в ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» РАН Е.А. Вишневой и соавт. клиническое исследование, в котором приняли участие 44 ребенка (по 22 в каждой группе) [208]. Результаты коррелировали с полученными в ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России – выраженное улучшение отмечалось в обеих группах, имевшая место тенденция в пользу Локобейза Рипеа не достигла порога статистической значимости. Расход топических ГКС составил в 1-й группе (применение крема Локобейз® Рипеа)  $2,8 \pm 0,3$  г (95% доверительный интервал (ДИ) 2,2–3,4) на 1-м визите,  $1,5 \pm 0,12$  г (95% ДИ 1,1–1,9) через 6 месяцев и  $1,2 \pm 0,13$  г (95% ДИ 0,9–1,6) через 1 год наблюдения ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе (применение крема Атодерм®) также была выявлена тенденция уменьшения расхода топического ГКС: на 1-м визите суточное потребление составило  $3 \pm 0,33$  г (95% ДИ 2,25–3,75), через 6 месяцев наблюдения –  $2,1 \pm 0,2$  г (95% ДИ 1,6–2,6), а через 1 год от начала исследования –  $1,3 \pm 0,19$  г (95% ДИ 0,98–1,6). Таким образом, через 6 месяцев расход топических ГКС при использовании эомолента Локобейз® Рипеа уменьшился более выраженно, чем при применении Атодерма [208].

Значительный научный интерес представляют данные, полученные при помощи аппаратных методик. В работе И.Л. Шливно и соавт.



**Рис. 11.** Изменение показателя увлажненности кожи у здоровых добровольцев после нанесения Локобейза Рипеа (адаптировано по [210])

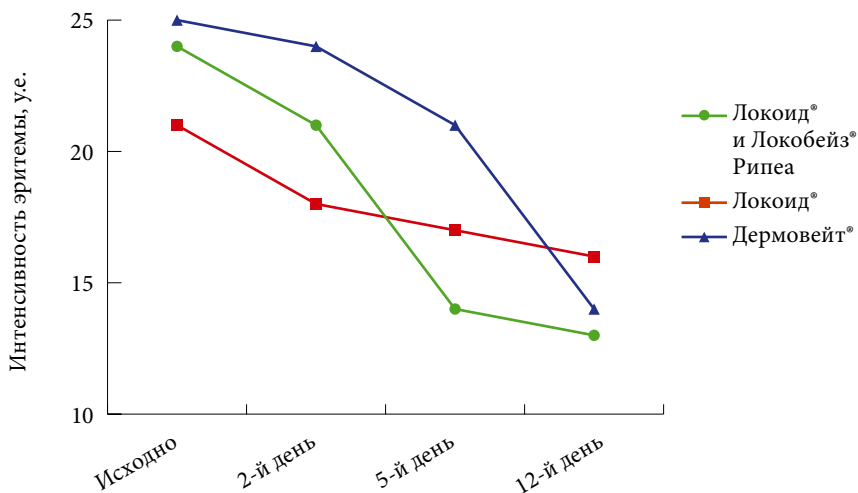
изучалось влияние локальной увлажняющей терапии на морфофункциональные характеристики кожи. При проведении этого исследования использовались оптический когерентный томограф (ОКТ), оснащенный съемным гибким зондом с микросканером, сконструированный и изготовленный в ФГБУН «Институт прикладной физики» РАН (г. Нижний Новгород), и многофункциональный комбайн Multi Skin Test Center® MC 750 (Courage+ Khazaka electronic GmbH, Германия), позволяющий количественно оценить выраженность эритемы, трансэпидермальную потерю воды, увлажненность и эластичность кожи [209]. В исследовании приняли участие 2 группы. Первую группу составили 10 здоровых добровольцев, которым на кожу плеча наносили Локобейз® Рипеа и на протяжении 24 часов фиксировали морфологические и функциональные параметры. В качестве контрольных были выбраны симметричные точки на другом плече, с которых одновременно снимали показатели без нанесения наружных средств. Вторую группу составили 25 больных атопическим дерматитом с классическими проявлениями лихеноидного типа. Все пациенты получали однотипную терапию антигистаминными, седативными средствами, препаратами



**Рис. 12.** Изменение показателя эластичности кожи у больных атопическим дерматитом при использовании Дермовейта, Локоида или комбинации Локоида и Локобейза Рипеа (измерение методом всасывания) (адаптировано по [210])

кальция без использования системных ГКС. Участки воспаления на коже плеча были разделены на 3 равнозначные зоны: на первую зону наносили очень сильный топический ГКС (клобетазола пропионат – крем Дермовейт® 0,05%), на вторую – сильный топический ГКС (гидрокортизона 17-бутират – крем Локоид® 0,1%), на третью – утром крем Локоид®, вечером – Локобейз® Рипеа. Исследование проводили ежедневно до регресса клинических проявлений, в среднем срок наблюдения составил 12–14 дней; параметры фиксировали до нанесения наружных средств для исключения эффекта иммерсии. Идентичность точек исследования обеспечивалась нанесением метки анилиновым красителем. Оценка ОКТ-изображений осуществлялась визуально и математически при помощи специально разработанного программного обеспечения (ФГБУН «Институт прикладной физики» РАН, г. Нижний Новгород), которое предоставляет возможность точного измерения высоты слоев ОКТ-изображений, интенсивности сигнала в пределах слоя, контраста между слоями и глубины полезного сигнала.

Исследование у здоровых добровольцев выявило, что использование крема Локобейз® Рипеа приводит к достоверному (в сравнении с кон-



**Рис. 13.** Динамика уменьшения эритемы у больных атопическим дерматитом при использовании Дермовейта, Локоида или комбинации Локоида и Локобейза Рипеа (измерение методом определения поглощения света) (адаптировано по [210])

трольными точками) увеличению толщины рогового слоя через 60 минут после аппликации и возвращению его к исходным значениям через 6 часов, что, вероятно, связано с изменением содержания воды. Наблюдались также уменьшение толщины клеточных слоев, увеличение глубины полезного сигнала и выраженное увеличение увлажненности рогового слоя по данным корнеометрии, причем это увеличение сохранялось через 24 часа после аппликации (рис. 11) [209]. У пациентов с атопическим дерматитом ОКТ-признаки регрессировали одинаково при использовании очень сильного топического ГКС (Дермовейт®) и более безопасного (Локоид®) в сочетании с кремом Локобейз® Рипеа. Нарастание увлажненности рогового слоя отмечалось для всех трех точек, однако при монотерапии Локоидом и при сочетании Локоида и Локобейза Рипеа оно было более выраженным (на 14 и 11 ед. соответственно), чем при терапии Дермовейтом (только на 6 ед.). Эластичность кожи в результате лечения Дермовейтом снизилась с 75 до 69 ед., а при использовании крема Локоид® практически не изменилась. Сочетанное применение Локоида и Локобейза Рипеа приводило к выраженному увеличению эластичности с 66 до 88 ед. (рис. 12) [209]. Отмечалось выраженное уменьшение

эритемы в точках нанесения Дермовейта и Локоида, однако изолированное применение Локоида не демонстрирует столь выраженной динамики уменьшения эритемы, как в сочетании с кремом Локобейз® Рипеа, – в последнем случае эффект был даже более выраженным, чем при использовании сверхсильного клобетазола пропионата (рис. 13) [209].

Таким образом, включение Локобейза Рипеа в схемы комбинированной наружной терапии atopического дерматита повышает ее эффективность и положительно влияет на морфофункциональные характеристики кожи.

Отечественными авторами описан опыт использования эмолента Локобейз® Рипеа и при других состояниях, сопровождающихся сухостью кожи. Так, А.Н. Хлебниковой проведен успешный опыт лечения красного волосяного лишая Девержи [210]. Под наблюдением находились 5 пациентов с этим дерматозом, которые получали комбинированную терапию ацитретином из расчета 1 мг/кг/сут и Локобейзом Рипеа 2 раза в день. В среднем лечение занимало 6–8 недель, причем практически полный регресс патологического процесса наблюдался через 4–5 недель, а значительное улучшение состояния кожи пациенты отмечали уже после первых нанесений эмолента. Сделано заключение о целесообразности использования крема Локобейз® Рипеа в комбинированной терапии красного волосяного лишая Девержи, поскольку оно повышает эффективность лечения, благотворно влияет на состояние кожи, а также предотвращает развитие нежелательных побочных эффектов, связанных с системным приемом ароматических ретиноидов.

А.Н. Хлебниковой также описан опыт комбинированной терапии 12 пациентов, страдающих вульгарным псориазом или псориатической эритродермией [211]. Все больные получали системную терапию (пациенты с эритродермией – в том числе метотрексат), топические ГКС в сочетании с салициловой кислотой и Локобейзом Рипеа, который при вульгарном псориазе применялся 1 раз в день, а при эритродермии – 2 раза в день. Признаки уменьшения воспаления и инфильтрации отмечены на 2–5-й день терапии. Комплексное лечение продолжалось 14–26 дней, клиническая ремиссия была достигнута у 83,5% больных, значительное улучшение – у 16,5%. Все больные отметили положительное действие увлажняющего средства в комплексе с топическими стероидами. Уменьшались сухость кожных покровов, чувство стягивания, быстрее регрессировали явления шелушения,

значительно улучшалось состояние кожи ладоней и подошв с участками гиперкератоза, наблюдалась быстрая эпителизация трещин.

Я.А. Юцковская и соавт. описали успешный опыт применения крема Локобейз® Рипеа при сенильном ксерозе [212]. Под наблюдением находились 30 пациентов старше 45 лет с возрастной сухостью кожи, которым был назначен эмомент Локобейз® Рипеа 1 раз в день (некоторые пациенты по своему усмотрению апплицировали его дважды в день). Эффективность лечения оценивалась на основании клинических признаков, а также аппаратно (ультразвуковое сканирование кожи, себуметрия, корнеометрия, рН-метрия). Контрольный осмотр проводился на 14-е, 30-е и 60-е сутки после начала терапии. Клинический эффект отмечался уже на первой неделе применения эмомента; к концу периода наблюдения выраженное стойкое улучшение наблюдалось у всех пациентов без исключения. Аппаратно на 30-й и 60-й день регистрировали выраженное увеличение влажности кожи (на 48,7% к концу лечения) и повышение жирности (в пределах границ нормы). По данным ультразвукового исследования, через 2 месяца использования препарата во всех исследуемых группах выявлены значительное уменьшение толщины эпидермиса, однородность структуры рогового слоя, выравнивание рельефа, четкое отграничение эпидермиса от дермы. Высокая клиническая эффективность Локобейза Рипеа при сенильном ксерозе может быть связана со значительным содержанием холестерина в его составе; как уже было сказано выше, в эпидермисе пожилых людей дефицит холестерина наиболее выражен, а эмоменты, содержащие холестерин, у них наиболее эффективны [132, 133, 134]. При этом на данный момент на российском рынке крайне мало средств, в состав которых входит холестерин.

Таким образом, изложенные сведения позволяют констатировать: Локобейз® Рипеа представляет собой современный эмомент, эффективность которого подтверждена обширной доказательной базой. Локобейз® Рипеа является одним из немногих средств на российском рынке, содержащим все три категории физиологических липидов в соответствующем клиническим задачам соотношении.

## **Заключение**

На сегодняшний день аккумулировано большое количество ценнейших научных сведений, проливающих свет на биохимию,

морфологию, физиологию и патофизиологию липидов человеческой кожи. Эти данные позволяют по-новому взглянуть, в частности, на патогенез многих дерматозов и подходы к их лечению. На смену традиционным эмолентам приходят средства нового поколения, содержащие присущие человеческому эпидермису липиды в физиологическом соотношении; в качестве примера подобного средства мы привели массив данных по эмоленту Локобейз® Рипеа.

Вместе с тем в этой области дерматологической науки по-прежнему много белых пятен и вопросов, требующих ответа. Еще предстоит установить факторы, регулирующие организацию липидных ламеллярных мембран рогового слоя; выяснить, первичны или вторичны липидные нарушения, сопровождающие ряд кожных заболеваний; разработать лабораторные методики изоляции ЛТ; определить, как холестерин и фосфолипиды транспортируются в ЛТ и необходимы ли для этого какие-то специфические переносчики, а также как регулируется транспорт в ЛТ липидов и белков; идентифицировать молекулярные процессы, необходимые для транспорта и секреции ЛТ; уточнить влияние PAR2-рецепторов на процессы секреции ЛТ и корнификации; установить, влияют ли показатели эпидермального барьера на активность ферментов, отвечающих за конечные этапы биосинтеза холестерина; выяснить, имеет ли место транспорт липидов из нижних отделов эпидермиса в верхние, и если да, то как он регулируется; определить, какие сигналы индуцируют синтез церамидов после нарушения барьерной функции; идентифицировать, какие ферменты необходимы для синтеза фосфолипидов и липолиза триглицеридов в эпидермисе, и как они регулируются, какова роль кислых липаз в эпидермисе; выявить эндогенные лиганды для рецепторов классов PPAR, LXR и RXR в эпидермисе; разобраться с вопросом переработки липидов – все ли они теряются в процессе десквамации или часть может возвращаться в жизнеспособные слои эпидермиса и использоваться повторно; и т.д., и т.п.

## Литература

1. Rothman S. Physiology and biochemistry of skin. Chicago, IL: University of Chicago Press, 1954.
2. Kligman A.M. The biology of the stratum corneum // The Epidermis. New York: Academic Press Inc., 1964. P. 387–433.
3. Эрнандес Е.И., Марголина А.А., Петрухина А.О. Липидный барьер кожи и косметические средства. М.: Косметика и медицина, 2005.
4. Kligman A.M. A brief history of how the dead stratum corneum became alive // Skin Barrier. New York: Informa Healthcare Inc., 2010. P. 15–24.
5. Fischer C.L., Blanchette D.R., Brogden K.A., Dawson D.V., Drake D.R., Hill J.R., Wertz P.W. The role of cutaneous lipids in host defense // Biochim. Biophys. Acta. 2014. Vol. 1841(3). P. 319–322.
6. Elias P., Feingold K., Fluhr J. The skin as an organ of protection // Dermatology in General Medicine. New York: McGraw Hill, 2003. P. 107–118.
7. Feingold K.R. Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis // J. Lipid Res. 2007. Vol. 48. P. 2531–2546.
8. Drake D.R., Brogden K.A., Dawson D.V., Wertz P.W. Thematic review series: skin lipids. Antimicrobial lipids at the skin surface // J. Lipid Res. 2008. Vol. 49. P. 4–11.
9. Rook's Textbook of Dermatology. 8<sup>th</sup> edition /eds. D.A. Burns, S.M. Breathnach, N.H. Cox, C.E.M. Griffiths. Chichester: Blackwell Publishing Ltd, 2010.
10. Elias P.M. Epidermal lipids, barrier function, and desquamation // J. Invest. Dermatol. 1983. Vol. 80. Suppl. 44s–49s.
11. Lazo N.D., Meine J.G., Downing D.T. Lipids are covalently attached to rigid corneocyte protein envelopes existing predominantly as beta-sheets – a solid-state nuclear-magnetic-resonance study // J. Invest. Dermatol. 1995. Vol. 105. P. 296–300.
12. Swartzendruber D.C., Wertz P.W., Madison K.C., Downing D.T. Evidence that the corneocyte has a chemically bound lipid envelope // J. Invest. Dermatol. 1987. Vol. 88. P. 709–713.
13. Wertz P.W., Downing D.T. Covalently bound omega-hydroxyacylsphingosine in the stratum corneum // Biochim. Biophys. Acta. 1987. Vol. 917. P. 108–111.
14. Marekov L.N., Steinert P.M. Ceramides are bound to structural proteins of the human foreskin epidermal cornified cell envelope // J. Biol. Chem. 1998. Vol. 273. P. 17763–17770.
15. Sandhoff R. Very long chain sphingolipids: tissue expression, function and synthesis // FEBS Lett. 2010. Vol. 584. P. 1907–1913.
16. Wertz P.W., Swartzendruber D.C., Kitko D.J., Madison K.C., Downing D.T. The role of the corneocyte lipid envelopes in cohesion of the stratum corneum // J. Invest. Dermatol. 1989. Vol. 93. P. 169–172.



17. Wertz P.W. Biochemistry of human stratum corneum lipids // *Skin Barrier*. New York: Informa Healthcare Inc., 2010. P. 33–42.
18. Gray G.M., White R.J., Williams R.H., Yardley H.J. Lipid composition of the superficial stratum corneum cells of pig epidermis // *Br. J. Dermatol.* 1982. Vol. 106. P. 59–63.
19. Elias P., Feingold K., Fartasch M. Epidermal lamellar body as a multifunctional secretory organelle. *Skin Barrier*. New York: Informa Healthcare Inc., 2010. P. 261–272.
20. Madison K.C. Barrier function of the skin: “la raison d’etre” of the epidermis // *J. Invest. Dermatol.* 2003. Vol. 121(2). P. 231–241.
21. Ishida-Yamamoto A., Simon M., Kishibe M., Miyauchi Y., Takahashi H., Yoshida S., O’Brien T.J., Serre J., Iizuka H. Epidermal lamellar granules transport different cargoes as distinct aggregates // *J. Invest. Dermatol.* 2004. Vol. 122(5). P. 1137–1144.
22. Sando G.N., Zhu H., Weis J.M., Richman J.T., Wertz P.W., Madison K.C. Caveolin expression and localization in human keratinocytes suggest a role in lamellar granule biogenesis // *J. Invest. Dermatol.* 2003. Vol. 120(4). P. 531–541.
23. Akiyama M. The roles of ABCA12 in keratinocyte differentiation and lipid barrier formation in the epidermis // *Dermatoendocrinology*. 2011. Vol. 3(2). P. 107–112.
24. Hovnanian A. Harlequin ichthyosis unmasked: a defect of lipid transport // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115(7). P. 1708–1710.
25. Jiang Y.J., Lu B., Tarling E.J., Kim P., Man M.Q., Crumrine D., Edwards P.A., Elias P.M., Feingold K.R. Regulation of ABCG1 expression in human keratinocytes and murine epidermis // *J. Lipid Res.* 2010. Vol. 51(11). P. 3185–3195.
26. Mao-Qiang M., Feingold K.R., Jain M., Elias P.M. Extracellular processing of phospholipids is required for permeability barrier homeostasis // *J. Lipid Res.* 1995. Vol. 36(9). P. 1925–1935.
27. Jensen J.M., Schütze S., Förstl M., Krönke M., Proksch E. Roles for tumor necrosis factor receptor p55 and sphingomyelinase in repairing the cutaneous permeability barrier // *J. Clin. Invest.* 1999. Vol. 104(12). P. 1761–1770.
28. Schmuth M., Man M.Q., Weber F., Gao W., Feingold K.R., Fritsch P., Elias P.M., Holleran W.M. Permeability barrier disorder in Niemann–Pick disease: sphingomyelin-ceramide processing required for normal barrier homeostasis // *J. Invest. Dermatol.* 2000. Vol. 115(3). P. 459–466.
29. Holleran W.M., Ginns E.I., Menon G.K., Grundmann J.U., Fartasch M., McKinney C.E., Elias P.M., Sidransky E. Consequences of beta-glucocerebrosidase deficiency in epidermis. Ultrastructure and permeability barrier alterations in Gaucher disease // *J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 93(4). P. 1756–1764.
30. Holleran W.M., Takagi Y., Menon G.K., Legler G., Feingold K.R., Elias P.M. Processing of epidermal glucosylceramides is required for optimal mammalian cutaneous permeability barrier function // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 91(4). P. 1656–1664.
31. Holleran W.M., Takagi Y., Menon G.K., Jackson S.M., Lee J.M., Feingold K.R., Elias P.M. Permeability barrier requirements regulate epidermal beta-glucocerebrosidase // *J. Lipid Res.* 1994. Vol. 35(5). P. 905–912.

32. Long S.A., Wertz P.W., Strauss J.S., Downing D.T. Human stratum corneum polar lipids and desquamation // Arch. Dermatol. Res. 1985. Vol. 277(4). P. 284–287.
33. Fluhr J.W., Kao J., Jain M., Ahn S.K., Feingold K.R., Elias P.M. Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity // J. Invest. Dermatol. 2001. Vol. 117(1). P. 44–51.
34. Mauro T. SC pH: Measurement, Origins, and Functions // Skin Barrier. New York: Informa Healthcare Inc., 2010. P. 223–229.
35. Fluhr J.W., Mao-Qiang M., Brown B.E., Hachem J.P., Moskowicz D.D., Demerjian M., Haftek M., Serre G., Crumrine D., Mauro T.M., Elias P.M., Feingold K.R. Functional consequences of a neutral pH in neonatal rat stratum corneum // J. Invest. Dermatol. 2004. Vol. 123(1). P. 140–151.
36. Hachem J.P., Crumrine D., Fluhr J., Brown B.E., Feingold K.R., Elias P.M. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion // J. Invest. Dermatol. 2003. Vol. 121(2). P. 345–353.
37. Hachem J.P., Man M.Q., Crumrine D., Uchida Y., Brown B.E., Rogiers V., Roseeuw D., Feingold K.R., Elias P.M. Sustained serine proteases activity by prolonged increase in pH leads to degradation of lipid processing enzymes and profound alterations of barrier function and stratum corneum integrity // J. Invest. Dermatol. 2005. Vol. 125(3). P. 510–520.
38. Mauro T., Holleran W.M., Grayson S., Gao W.N., Man M.Q., Kriehuber E., Behne M., Feingold K.R., Elias P.M. Barrier recovery is impeded at neutral pH, independent of ionic effects: implications for extracellular lipid processing // Arch. Dermatol. Res. 1998. Vol. 290(4). P. 215–222.
39. Hachem J.P., Roelandt T., Schürer N., Pu X., Fluhr J., Giddelo C., Man M.Q., Crumrine D., Roseeuw D., Feingold K.R., Mauro T., Elias P.M. Acute acidification of stratum corneum membrane domains using polyhydroxyl acids improves lipid processing and inhibits degradation of corneodesmosomes // J. Invest. Dermatol. 2010. Vol. 130(2). P. 500–510.
40. Hachem J.P., Houben E., Crumrine D., Man M.Q., Schurer N., Roelandt T., Choi E.H., Uchida Y., Brown B.E., Feingold K.R., Elias P.M. Serine protease signaling of epidermal permeability barrier homeostasis // J. Invest. Dermatol. 2006. Vol. 126(9). P. 2074–2086.
41. Denda M., Sato J., Tsuchiya T., Elias P.M., Feingold K.R. Low humidity stimulates epidermal DNA synthesis and amplifies the hyperproliferative response to barrier disruption: implication for seasonal exacerbations of inflammatory dermatoses // J. Invest. Dermatol. 1998. Vol. 111(5). P. 873–878.
42. Fluhr J.W., Darlenski R., Surber C. Glycerol and the skin: holistic approach to its origin and functions // Br. J. Dermatol. 2008. Vol. 159(1). P. 23–34.
43. van Smeden J., Janssens M., Gooris G.S., Bouwstra J.A. The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function // Biochim. Biophys. Acta. 2014. Vol. 1841(3). P. 295–313.
44. Kabara J.J., Vrable R. Antimicrobial lipids: natural and synthetic fatty acids and monoglycerides // Lipids. 1977. Vol. 12(9). P. 753–759.

45. Drake D.R., Brogden K.A., Dawson D.V., Wertz P.W. Thematic review series: skin lipids. Antimicrobial lipids at the skin surface // *J. Lipid Res.* 2008. Vol. 49(1). P. 4–11.
46. Brogden K.A., Drake D.R., Dawson D.R., Hill J.R., Bratt C.L., Wertz P.W. Antimicrobial lipids of the skin and oral mucosa. Hoboken, NJ: Innate Immune System of Skin and Oral Mucosa, 2011.
47. Dubos R.J. The effect of sphingomyelin on the growth of tubercle bacilli // *J. Exp. Med.* 1948. Vol. 88(1). P. 73–79.
48. Del Olmo E., Molina-Salinas G.M., Escarcena R., Alves M., López-Pérez J.L., Hernandez-Pando R., Said-Fernández S., Feliciano A.S. Simple dihydrosphingosine analogues with potent activity against MDR-*Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19(19). P. 5764–5768.
49. Garg S.K., Volpe E., Palmieri G., Mattei M., Galati D., Martino A., Piccioni M.S., Valente E., Bonanno E., De Vito P., Baldini P.M., Spagnoli L.G., Colizzi V., Fraziano M. Sphingosine 1-phosphate induces antimicrobial activity both in vitro and in vivo // *J. Infect. Dis.* 2004. Vol. 189(11). P. 2129–2138.
50. Bibel D.J., Miller S.J., Brown B.E., Pandey B.B., Elias P.M., Shinefield H.R., Aly R. Antimicrobial activity of stratum corneum lipids from normal and essential fatty acid-deficient mice // *J. Invest. Dermatol.* 1989. Vol. 92(4). P. 632–638.
51. Bibel D.J., Aly R., Shinefield H.R. Antimicrobial activity of sphingosines // *J. Invest. Dermatol.* 1992. Vol. 98(3). P. 269–273.
52. Bibel D.J., Aly R., Shah S., Shinefield H.R. Sphingosines: antimicrobial barriers of the skin // *Acta Derm. Venereol.* 1993. Vol. 73(6). P. 407–411.
53. Fischer C.L., Walters K.S., Drake D.R., Blanchette D.R., Dawson D.V., Brogden K.A., Wertz P.W. Sphingoid bases are taken up by *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* and induce ultrastructural damage // *Skin Pharmacol. Physiol.* 2013. Vol. 26(1). P. 36–44.
54. Asano S., Ichikawa Y., Kumagai T., Kawashima M., Imokawa G. Microanalysis of an antimicrobial peptide, beta-defensin-2, in stratum corneum from patients with atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.* 2008. Vol. 159(1). P. 97–104.
55. Arikawa J., Ishibashi M., Kawashima M., Takagi Y., Ichikawa Y., Imokawa G. Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by *Staphylococcus aureus* // *J. Invest. Dermatol.* 2002. Vol. 119(2). P. 433–439.
56. Takigawa H., Nakagawa H., Kuzukawa M., Mori H., Imokawa G. Deficient production of hexadecenoic acid in the skin is associated in part with the vulnerability of atopic dermatitis patients to colonization by *Staphylococcus aureus* // *Dermatology.* 2005. Vol. 211(3). P. 240–248.
57. Robertson E., Burnell K., Qian F., Brogden K.A., Wertz P., Drake D. Synergistic activity of human skin lipids and LL-37. 84th General Session IADR Meeting. Orlando, FL, 2006.

58. Pavacic T., Wollenweber U., Farwick M., Korting H.C. Anti-microbial and -inflammatory activity and efficacy of phytosphingosine: an in vitro and in vivo study addressing acne vulgaris // *Int. J. Cosmet. Sci.* 2007. Vol. 29(3). P. 181–190.
59. Long V.J. Variations in lipid composition at different depths in the cow snout epidermis // *J. Invest. Dermatol.* 1970. Vol. 55(4). P. 269–273.
60. Kooyman D.J. Lipids in the skin. Some changes in the lipids of the epidermis during the process of keratinization // *Arch. Dermatol. Syph.* 1932. Vol. 25. P. 444–450.
61. Weerheim A., Ponc M. Determination of stratum corneum lipid profile by tape stripping in combination with high-performance thin-layer chromatography // *Arch. Dermatol. Res.* 2001. Vol. 293(4). P. 191–199.
62. Wertz P., Norlen L. “Confidence intervals” for the “true” lipid composition of the human skin barrier? // *Skin, Hair and Nails. Structure and Function* / eds. B. Forslind, M. Lindberg. New York: Marcel Dekker Inc., 2003. P. 85–106.
63. Janssens M., van Smeden J., Gooris G.S., Bras W., Portale G., Caspers P.J., Vreeken R.J., Kezic S., Lavrijsen A.P., Bouwstra J.A. Lamellar lipid organization and ceramide composition in the stratum corneum of patients with atopic eczema // *J. Invest. Dermatol.* 2011. Vol. 131(10). P. 2136–2138.
64. Ranasinghe A.W., Wertz P.W., Downing D.T., Mackenzie I.C. Lipid composition of cohesive and desquamated corneocytes from mouse ear skin // *J. Invest. Dermatol.* 1986. Vol. 86(2). P. 187–190. 65. Elias P.M., Williams M.L., Maloney M.E., Bonifas J.A., Brown B.E., Grayson S., Epstein E.H. Jr. Stratum corneum lipids in disorders of cornification. Steroid sulfatase and cholesterol sulfate in normal desquamation and the pathogenesis of recessive X-linked ichthyosis // *J. Clin. Invest.* 1984. Vol. 74(4). P. 1414–1421.
66. Zettersten E., Man M.Q., Sato J., Denda M., Farrell A., Ghadially R., Williams M.L., Feingold K.R., Elias P.M. Recessive x-linked ichthyosis: role of cholesterol-sulfate accumulation in the barrier abnormality // *J. Invest. Dermatol.* 1998. Vol. 111(5). P. 784–790.
67. Wertz P.W., Downing D.T. Free sphingosine in human epidermis // *J. Invest. Dermatol.* 1990. Vol. 94(2). P. 159–161.
68. Wertz P.W., Downing D.T. Ceramidase activity in porcine epidermis // *FEBS Lett.* 1990. Vol. 268(1). P. 110–112.
69. Hannun Y.A., Loomis C.R., Merrill A.H. Jr., Bell R.M. Sphingosine inhibition of protein kinase C activity and of phorbol dibutyrate binding in vitro and in human platelets // *J. Biol. Chem.* 1986. Vol. 261(27). P. 12604–12609.
70. Rabionet M., Gorgas K., Sandhoff R. Ceramide synthesis in the epidermis // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. Vol. 1841(3). P. 422–434.
71. Lahiri S., Futerman A.H. The metabolism and function of sphingolipids and glycosphingolipids // *Cell Mol. Life Sci.* 2007. Vol. 64(17). P. 2270–2284.
72. Hakomori S.I. Structure and function of glycosphingolipids and sphingolipids: recollections and future trends // *Biochim. Biophys. Acta.* 2008. Vol. 1780(3). P. 325–346.

73. Masukawa Y., Narita H., Shimizu E., Kondo N., Sugai Y., Oba T., Homma R., Ishikawa J., Takagi Y., Kitahara T., Takema Y., Kita K. Characterization of overall ceramide species in human stratum corneum // *J. Lipid Res.* 2008. Vol. 49(7). P. 1466–1476.
74. Pruett S.T., Bushnev A., Hagedorn K., Adiga M., Haynes C.A., Sullards M.C., Liotta D.C., Merrill H.R. Jr. Biodiversity of sphingoid bases (“sphingosines”) and related amino alcohols // *J. Lipid Res.* 2008. Vol. 49(8). P. 1621–1639.
75. Janssens M., van Smeden J., Gooris G.S., Bras W., Portale G., Caspers P.J., Vreeken R.J., Hankemeier T., Kezic S., Wolterbeek R., Lavrijsen A.P., Bouwstra J.A. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients // *J. Lipid Res.* 2012. Vol. 53(12). P. 2755–2766.
76. Kindt R., Jorge L., Dumont E., Couturon P., David F., Sandra P., Sandra K. Profiling and characterizing skin ceramides using reversed-phase liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry // *Anal. Chem.* 2012. Vol. 84(1). P. 403–411.
77. Wertz P.W., Downing D.T. Ceramides of pig epidermis: structure determination // *J. Lipid Res.* 1983. Vol. 24(6). P. 759–765.
78. Motta S., Monti M., Sesana S., Caputo R., Carelli S., Ghidoni R. Ceramide composition of the psoriatic scale // *Biochim. Biophys. Acta.* 1993. Vol. 1182(2). P. 147–151.
79. Masukawa Y., Narita H., Sato H., Naoe A., Kondo N., Sugai Y., Oba T., Homma R., Ishikawa J., Takagi Y., Kitahara T. Comprehensive quantification of ceramide species in human stratum corneum // *J. Lipid Res.* 2009. Vol. 50(8). P. 1708–1719.
80. van Smeden J., Boiten W.A., Hankemeier T., Rissmann R., Bouwstra J.A., Vreeken R.J. Combined LC/MS-platform for analysis of all major stratum corneum lipids, and the profiling of skin substitutes // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. Vol. 1841(1). P. 70–79.
81. Ponc M., te Pas M.F., Havekes L., Boonstra J., Mommaas A.M., Vermeer B.J. LDL receptors in keratinocytes // *J. Invest. Dermatol.* 1992. Vol. 98(6 Suppl.). 50s–56s.
82. Wu-Pong S., Elias P.M., Feingold K.R. Influence of altered serum cholesterol levels and fasting on cutaneous cholesterol synthesis // *J. Invest. Dermatol.* 1994. Vol. 102(5). P. 799–802.
83. Baroni A., Buommino E., De Gregorio V., Ruocco E., Ruocco V., Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties // *Clin. Dermatol.* 2012. Vol. 30(3). P. 257–262.
84. Ansari M.N., Nicolaidis N., Fu H.C. Fatty acid composition of the living layer and stratum corneum lipids of human sole skin epidermis // *Lipids.* 1970. Vol. 5(10). P. 838–845.
85. Fenske D.B., Thewalt J.L., Bloom M., Kitson N. Models of stratum corneum intercellular membranes: 2H NMR of macroscopically oriented multilayers // *Biophys. J.* 1994. Vol. 67(4). P. 1562–1573.
86. van Smeden J., Boiten W.A., Hankemeier T., Rissmann R., Bouwstra J.A., Vreeken R.J. Combined LC/MS-platform for analysis of all major stratum corneum lipids, and the profiling of skin substitutes // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. Vol. 1841(1). P. 70–79.

87. Norlén L., Nicander I., Lundsjö A., Cronholm T., Forslind B. A new HPLC-based method for the quantitative analysis of inner stratum corneum lipids with special reference to the free fatty acid fraction // *Arch. Dermatol. Res.* 1998. Vol. 290(9). P. 508–516.
88. Slabas A.R., Brown A., Sinden B.S., Swinhoe R., Simon J.W., Ashton A.R., Whitfeld P.R., Elborough K.M. Pivotal reactions in fatty acid synthesis // *Prog. Lipid Res.* 1994. Vol. 33(1–2). P. 39–46.
89. Breathnach A.S. Aspects of epidermal ultrastructure // *J. Invest. Dermatol.* 1975. Vol. 65(1). P. 2–15.
90. Grayson S., Elias P.M. Isolation and lipid biochemical characterization of stratum corneum membrane complexes: implications for the cutaneous permeability barrier // *J. Invest. Dermatol.* 1982. Vol. 78(2). P. 128–135.
91. Hou S.Y., Mitra A.K., White S.H., Menon G.K., Ghadially R., Elias P.M. Membrane structures in normal and essential fatty acid-deficient stratum corneum: characterization by ruthenium tetroxide staining and x-ray diffraction // *J. Invest. Dermatol.* 1991. Vol. 96(2). P. 215–223.
92. Madison K.C., Swartzendruber D.C., Wertz P.W., Downing D.T. Presence of intact intercellular lipid lamellae in the upper layers of the stratum corneum // *J. Invest. Dermatol.* 1987. Vol. 88(6). P. 714–718.
93. Hatta I., Ohta N., Inoue K., Yagi N. Coexistence of two domains in intercellular lipid matrix of stratum corneum // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. Vol. 1758(11). P. 1830–1836.
94. Swartzendruber D.C., Wertz P.W., Kitko D.J., Madison K.C., Downing D.T. Molecular models of the intercellular lipid lamellae in mammalian stratum corneum // *J. Invest. Dermatol.* 1989. Vol. 92(2). P. 251–257.
95. Iwai I., Han H., den Hollander L., Svensson S., Ofverstedt L.G., Anwar J., Brewer J., Bloksgaard M., Laloëuf A., Nosek D., Masich S., Bagatolli L.A., Skoglund U., Norlén L. The human skin barrier is organized as stacked bilayers of fully extended ceramides with cholesterol molecules associated with the ceramide sphingoid moiety // *J. Invest. Dermatol.* 2012. Vol. 132(9). P. 2215–2225.
96. Vaena de Avalos S., Jones J.A., Hannun Y.A. Ceramides // *Bioactive Lipids* / eds. A. Nicolaou, G. Kokotos. Bridgewater: The Oily Press, 2004. P. 135–167.
97. Potts R.O., Francoeur M.L. The influence of stratum corneum morphology on water permeability // *J. Invest. Dermatol.* 1991. Vol. 96(4). P. 495–499.
98. Kuempel D., Swartzendruber D.C., Squier C.A., Wertz P.W. In vitro reconstitution of stratum corneum lipid lamellae // *Biochim. Biophys. Acta.* 1998. Vol. 1372(1). P. 135–140.
99. Wertz P.W., Hill J.R. Molecular models of the intercellular lipid lamellae from epidermal stratum corneum // *Biochim. Biophys. Acta.* 2003. Vol. 1616(2). P. 121–126.
100. Bouwstra J.A., Gooris G.S., Dubbelaar F.E., Weerheim A.M., Ijzerman A.P., Ponc M. Role of ceramide 1 in the molecular organization of the stratum corneum lipids // *J. Lipid Res.* 1998. Vol. 39(1). P. 186–196.

101. Law S., Wertz P.W., Swartzendruber D.C., Squier C.A. Regional variation in content, composition and organization of porcine epithelial barrier lipids revealed by thin-layer chromatography and transmission electron microscopy // Arch. Oral. Biol. 1995. Vol. 40(12). P. 1085–1091.
102. Bouwstra J.A., Gooris G.S., Dubbelaar F.E., Ponc M. Phase behavior of lipid mixtures based on human ceramides: coexistence of crystalline and liquid phases // J. Lipid Res. 2001. Vol. 42(11). P. 1759–1770.
103. Damien F., Boncheva M. The extent of orthorhombic lipid phases in the stratum corneum determines the barrier efficiency of human skin in vivo // J. Invest. Dermatol. 2010. Vol. 130(2). P. 611–614.
104. Pilgram G.S., Engelsma-van Pelt A.M., Bouwstra J.A., Koerten H.K. Electron diffraction provides new information on human stratum corneum lipid organization studied in relation to depth and temperature // J. Invest. Dermatol. 1999. Vol. 113(3). P. 403–409.
105. Pilgram G.S., van der Meulen J., Gooris G.S., Koerten H.K., Bouwstra J.A. The influence of two azones and sebaceous lipids on the lateral organization of lipids isolated from human stratum corneum // Biochim. Biophys. Acta. 2001. Vol. 1511(2). P. 244–254.
106. Bouwstra J.A., Gooris G.S., Cheng K., Weerheim A., Bras W., Ponc M. Phase behavior of isolated skin lipids // J. Lipid Res. 1996. Vol. 37(5). P. 999–1011.
107. Janssens M., Gooris G.S., Bouwstra J.A. Infrared spectroscopy studies of mixtures prepared with synthetic ceramides varying in head group architecture: coexistence of liquid and crystalline phases // Biochim. Biophys. Acta. 2009. Vol. 1788(3). P.732–742.
108. Rerek M.E., Moore D.J. Skin lipid structure: Insight into hydrophobic and hydrophilic driving forces for self-assembly using IR spectroscopy // Surfactants in personal care products and decorative cosmetics/eds. L.D. Rhein, M. Schlossman, A. O'Lenick, P. Somasundran. Boca Raton: CRC Press, 2007. P. 189–209.
109. Bouwstra J.A., Gooris G.S. The lipid organization in human stratum corneum and model systems // Open Derm. J. 2010. Vol. 4. P. 10–13.
110. de Sousa Neto D., Gooris G.S., Bouwstra J.A. Effect of  $\omega$ -acylceramides on the lipid organization of stratum corneum model membranes evaluated by X-ray diffraction and FTIR studies (Part I) // Chem. Phys. Lipids. 2011. Vol. 164(3). P. 184–195.
111. Proksch E., Holleran W.M., Menon G.K., Feingold K.R. Barrier function regulates epidermal lipid and DNA synthesis // Br. J. Dermatol. 1993. Vol. 128(5). P. 473–482.
112. Grubauer G., Elias P.M., Feingold K.R. Transepidermal water loss – the signal for recovery of barrier structure and function // J. Lipid Res. 1989. Vol. 30(3). P. 323–333.
113. Ghadially R., Brown B.E., Sequeira-Martin S.M., Feingold K.R., Elias P.M. The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model // J. Clin. Invest. 1995. Vol. 95(5). P. 2281–2290.
114. Elias P., Feingold K.R. Permeability barrier homeostasis // Skin Barrier/eds. P. Elias, K. Feingold. New York: Informa Healthcare Inc., 2010. P. 337–361.

115. Menon G.K., Feingold K.R., Elias P.M. Lamellar body secretory response to barrier disruption // *J. Invest. Dermatol.* 1992. Vol. 98(3). P. 279–289.
116. Menon G.K., Elias P.M. Ultrastructural localization of calcium in psoriatic and normal human epidermis // *Arch. Dermatol.* 1991. Vol. 127(1). P. 57–63.
117. Lee S.H., Elias P.M., Proksch E., Menon G.K., Mao-Quiang M., Feingold K.R. Calcium and potassium are important regulators of barrier homeostasis in murine epidermis // *J. Clin. Invest.* 1992. Vol. 89(2). P. 530–538.
118. Menon G.K., Elias P.M., Feingold K.R. Integrity of the permeability barrier is crucial for maintenance of the epidermal calcium gradient // *Br. J. Dermatol.* 1994. Vol. 130(2). P. 139–147.
119. Jackson S.M., Wood L.C., Lauer S., Taylor J.M., Cooper A.D., Elias P.M., Feingold K.R. Effect of cutaneous permeability barrier disruption on HMG-CoA reductase, LDL receptor, and apolipoprotein E mRNA levels in the epidermis of hairless mice // *J. Lipid Res.* 1992. Vol. 33(9). P. 1307–1314.
120. Proksch E., Elias P.M., Feingold K.R. Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase activity in murine epidermis, modulation of enzyme content and activation state by barrier requirements // *J. Clin. Invest.* 1990. Vol. 85(3). P. 874–882.
121. Harris I.R., Farrell A.M., Grunfeld C., Holleran W.M., Elias P.M., Feingold K.R. Permeability barrier disruption coordinately regulates mRNA levels for key enzymes of cholesterol, fatty acid, and ceramide synthesis in the epidermis // *J. Invest. Dermatol.* 1997. Vol. 109(6). P. 783–787.
122. Menon G.K., Feingold K.R., Moser A.H., Brown B.E., Elias P.M. De novo sterologenesis in the skin. II. Regulation by cutaneous barrier requirements // *J. Lipid Res.* 1985. Vol. 26(4). P. 418–427.
123. Feingold K.R., Man M.Q., Menon G.K., Cho S.S., Brown B.E., Elias P.M. Cholesterol synthesis is required for cutaneous barrier function in mice // *J. Clin. Invest.* 1990. Vol. 86(5). P. 1738–1745.
124. Jiang Y.J., Lu B., Kim P., Elias P.M., Feingold K.R. Regulation of ABCA1 expression in human keratinocytes and murine epidermis // *J. Lipid. Res.* 2006. Vol. 47(10). P. 2248–2258.
125. Grubauer G., Feingold K.R., Elias P.M. Relationship of epidermal lipogenesis to cutaneous barrier function // *J. Lipid Res.* 1987. Vol. 28(6). P. 746–752.
126. Ottey K.A., Wood L.C., Grunfeld C., Elias P.M., Feingold K.R. Cutaneous permeability barrier disruption increases fatty acid synthetic enzyme activity in the epidermis of hairless mice // *J. Invest. Dermatol.* 1995. Vol. 104(3). P. 401–404.
127. Mao-Qiang M., Elias P.M., Feingold K.R. Fatty acids are required for epidermal permeability barrier function // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 92(2). P. 791–798.
128. Holleran W.M., Feingold K.R., Man M.Q., Lee J.M., Elias P.M. Regulation of epidermal sphingolipid synthesis by permeability barrier function // *J. Lipid Res.* 1991. Vol. 32(7). P. 1151–1158.



129. *Holleran W.M., Gao W.N., Feingold K.R., Elias P.M.* Localization of epidermal sphingolipid synthesis and serine palmitoyl transferase activity: alterations imposed by permeability barrier requirements // *Arch. Dermatol. Res.* 1995. Vol. 287(3–4). P. 254–258.
130. *Chujor C.S., Feingold K.R., Elias P.M., Holleran W.M.* Glucosylceramide synthase activity in murine epidermis: quantitation, localization, regulation, and requirement for barrier homeostasis // *J. Lipid Res.* 1998. Vol. 39(2). P. 277–285.
131. *Holleran W.M., Man M.Q., Gao W.N., Menon G.K., Elias P.M., Feingold K.R.* Sphingolipids are required for mammalian epidermal barrier function. Inhibition of sphingolipid synthesis delays barrier recovery after acute perturbation // *J. Clin. Invest.* 1991. Vol. 88(4). P. 1338–1345.
132. *Rogers J., Harding C., Mayo A., Banks J., Rawlings A.* Stratum corneum lipids: the effects of ageing and the seasons // *Arch. Dermatol. Res.* 1996. Vol. 288(12). P. 765–770.
133. *Ghadially R., Brown B.E., Hanley K., Reed J.T., Feingold K.R., Elias P.M.* Decreased epidermal lipid synthesis accounts for altered barrier function in aged mice // *J. Invest. Dermatol.* 1996. Vol. 106(5). P. 1064–1069.
134. *Zettersten E.M., Ghadially R., Feingold K.R., Crumrine D., Elias P.M.* Optimal ratios of topical stratum corneum lipids improve barrier recovery in chronologically aged skin // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997. Vol. 37(3 Pt. 1). P. 403–408.
135. *Barland C.O., Elias P.M., Ghadially R.* The aged epidermal permeability barrier: basis for functional abnormalities // *Skin Barrier/eds. P. Elias, K. Feingold.* New York: Informa Healthcare Inc., 2010. P. 535–552.
136. *Hoeger P.H., Enzmann C.C.* Skin physiology of the neonate and young infant: a prospective study of functional skin parameters during early infancy // *Pediatr. Dermatol.* 2002. Vol. 19(3). P. 256–262.
137. *Fluhr J.W., Behne M.J., Brown B.E., Mosckowitz D.G., Selden C., Mao-Qiang M., Mauro T.M., Elias P.M., Feingold K.R.* Stratum corneum acidification in neonatal skin: secretory phospholipase A2 and the sodium/hydrogen antiporter-1 acidify neonatal rat stratum corneum // *J. Invest. Dermatol.* 2004. Vol. 122(2). P. 320–329.
138. *Behne M.J., Barry N.P., Hanson K.M., Aronchik I., Clegg R.W., Gratton E., Feingold K., Holleran W.M., Elias P.M., Mauro T.M.* Neonatal development of the stratum corneum pH gradient: localization and mechanisms leading to emergence of optimal barrier function // *J. Invest. Dermatol.* 2003. Vol. 120(6). P. 998–1006.
139. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н.* Глюкокортикоидные препараты: методическое пособие. 2-е изд. Смоленск: СГМА, 1997.
140. *Kolbe L., Kligman A.M., Schreiner V., Stoudemayer T.* Corticosteroid-induced atrophy and barrier impairment measured by non-invasive methods in human skin // *Skin Res. Technol.* 2001. Vol. 7(2). P. 73–77.
141. *Sheu H.M., Lee J.Y., Chai C.Y., Kuo K.W.* Depletion of stratum corneum intercellular lipid lamellae and barrier function abnormalities after long-term topical corticosteroids // *Br. J. Dermatol.* 1997. Vol. 136(6). P. 884–890.

142. *Denda M., Tsuchiya T., Elias P.M., Feingold K.R.* Stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000. Vol. 278(2). R367–R372.
143. *Garg A., Chren M.M., Sands L.P., Matsui M.S., Marenus K.D., Feingold K.R., Elias P.M.* Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders // *Arch. Dermatol.* 2001. Vol. 137(1). P. 53–59.
144. *Muizzuddin N., Matsui M.S., Marenus K.D., Maes D.H.* Impact of stress of marital dissolution on skin barrier recovery: tape stripping and measurement of trans-epidermal water loss (TEWL) // *Skin Res. Technol.* 2003. Vol. 9(1). P. 34–38.
145. *Choi E.H., Demerjian M., Crumrine D., Brown B.E., Mauro T., Elias P.M., Feingold K.R.* Glucocorticoid blockade reverses psychological stress-induced abnormalities in epidermal structure and function // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006. Vol. 291(6). R1657–R1662.
146. *Choi E.H., Brown B.E., Crumrine D., Chang S., Man M.Q., Elias P.M., Feingold K.R.* Mechanisms by which psychologic stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity // *J. Invest. Dermatol.* 2005. Vol. 124(3). P. 587–595.
147. *Kao J.S., Fluhr J.W., Man M.Q., Fowler A.J., Hachem J.P., Crumrine D., Ahn S.K., Brown B.E., Elias P.M., Feingold K.R.* Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities // *J. Invest. Dermatol.* 2003. Vol. 120(3). P. 456–464.
148. *Ahn S.K., Bak H.N., Park B.D., Kim Y.H., Youm J.K., Choi E.H., Hong S.P., Lee S.H.* Effects of a multilamellar emulsion on glucocorticoid-induced epidermal atrophy and barrier impairment // *J. Dermatol.* 2006. Vol. 33(2). P. 80–90.
149. *Kim H.J., Park H.J., Yun J.N., Jeong S.K., Ahn S.K., Lee S.H.* Pseudoceramide-containing physiological lipid mixture reduces adverse effects of topical steroids // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2011. Vol. 3(2). P. 96–102.
150. *Carr W.W.* Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations // *Paediatr. Drugs.* 2013. Vol. 15(4). P. 303–310.
151. *Kikuchi K., Tagami H.* Comparison of the effects of daily applications between topical corticosteroid and tacrolimus ointments on normal skin: evaluation with noninvasive methods // *Dermatology.* 2002. Vol. 205(4). Vol. 378–382.
152. *Kim M., Jung M., Hong S.P., Jeon H., Kim M.J., Cho M.Y., Lee S.H., Man M.Q., Elias P.M., Choi E.H.* Topical calcineurin inhibitors compromise stratum corneum integrity, epidermal permeability and antimicrobial barrier function // *Exp. Dermatol.* 2010. Vol. 19(6). P. 501–510.
153. *Dähnhardt-Pfeiffer S., Dähnhardt D., Buchner M., Walter K., Proksch E., Fölster-Holst R.* Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2013. Vol. 11(5). P. 437–443.

154. *Bieber T.* Atopic Dermatitis // *Ann. Dermatol.* 2010. Vol. 22(2). P. 125–137.
155. *Dharmage S.C., Lowe A.J., Matheson M.C., Burgess J.A., Allen K.J., Abramson M.J.* Atopic dermatitis and the atopic march revisited // *Allergy.* 2014. Vol. 69(1). P. 17–27.
156. *Jungersted J.M., Scheer H., Mempel M., Baurecht H., Cifuentes L., Høgh J.K., Hellgren L.I., Jemec G.B., Agner T., Weidinger S.* Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema // *Allergy.* 2010. Vol. 65(7). P. 911–918.
157. *Elias P.M., Steinhoff M.* “Outside-to-Inside” (and now back to “outside”) pathogenic mechanisms in atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* 2008. Vol. 128(5). P. 1067–1070.
158. *Sugarman J.L., Fluhr J.W., Fowler A.J., Bruckner T., Diepgen T.L., Williams M.L.* The objective severity assessment of atopic dermatitis score: an objective measure using permeability barrier function and stratum corneum hydration with computer-assisted estimates for extent of disease // *Arch. Dermatol.* 2003. Vol. 139(11). P. 1417–1422.
159. *Proksch E., Fölster-Holst R., Jensen J.M.* Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema // *J. Dermatol. Sci.* 2006. Vol. 43(3). P. 159–169.
160. *Chamlin S.L., Kao J., Frieden I.J., Sheu M.Y., Fowler A.J., Fluhr J.W., Williams M.L., Elias P.M.* Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002. Vol. 47(2). P. 198–208.
161. *Grimalt R., Mengeaud V., Cambazard F.* The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study // *Dermatology.* 2007. Vol. 214(1). P. 61–67.
162. *Imokawa G., Abe A., Jin K., Higaki Y., Kawashima M., Hidano A.* Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? // *J. Invest. Dermatol.* 1991. Vol. 96(4). P. 523–526.
163. *Di Nardo A., Wertz P., Giannetti A., Seidenari S.* Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis // *Acta Derm. Venereol.* 1998. Vol. 78(1). P. 27–30.
164. *Ishikawa J., Narita H., Kondo N., Hotta M., Takagi Y., Masukawa Y., Kitahara T., Takema Y., Koyano S., Yamazaki S., Hatamochi A.* Changes in the ceramide profile of atopic dermatitis patients // *J. Invest. Dermatol.* 2010. Vol. 130(10). P. 2511–2514.
165. *Yamamoto A., Serizawa S., Ito M., Sato Y.* Stratum corneum lipid abnormalities in atopic dermatitis // *Arch. Dermatol. Res.* 1991. Vol. 283(4). P. 219–223.
166. *Angelova-Fischer I., Mannheimer A.C., Hinder A., Ruether A., Franke A., Neubert R.H., Fischer T.W., Zillikens D.* Distinct barrier integrity phenotypes in filaggrin-related atopic eczema following sequential tape stripping and lipid profiling // *Exp. Dermatol.* 2011. Vol. 20(4). P. 351–356.
167. *Janssens M., van Smeden J., Gooris G.S., Bras W., Portale G., Caspers P.J., Vreeken R.J., Hankemeier T., Kezic S., Wolterbeek R., Lavrijsen A.P., Bouwstra J.A.* Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients // *J. Lipid Res.* 2012. Vol. 53(12). P. 2755–2766.

168. van Smeden J., Janssens M., Kaye E.C., Caspers P.J., Lavrijsen A.P., Vreeken R.J., Bouwstra J.A. The importance of free fatty acid chain length for the skin barrier function in atopic eczema patients // *Exp. Dermatol.* 2014. Vol. 23(1). P. 45–52.
169. Macheleidt O., Kaiser H.W., Sandhoff K. Deficiency of epidermal protein-bound omega-hydroxyceramides in atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* 2002. Vol. 119(1). P. 166–173.
170. Pilgram G.S., Vissers D.C., van der Meulen H., Pavel S., Lavrijsen S.P., Bouwstra J.A., Koerten H.K. Aberrant lipid organization in stratum corneum of patients with atopic dermatitis and lamellar ichthyosis // *J. Invest. Dermatol.* 2001. Vol. 117(3). P. 710–717.
171. Bouwstra J.A., Gooris G.S., van der Spek J.A., Bras W. Structural investigations of human stratum corneum by small-angle X-ray scattering // *J. Invest. Dermatol.* 1991. Vol. 97(6). P. 1005–1012.
172. Jensen J.M., Fölster-Holst R., Baranowsky A., Schunck M., Winoto-Morbach S., Neumann C., Schütze S., Proksch E. Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* 2004. Vol. 122(6). P. 1423–1431.
173. Ishibashi M., Arikawa J., Okamoto R., Kawashima M., Takagi Y., Ohguchi K., Imokawa G. Abnormal expression of the novel epidermal enzyme, glucosylceramide deacylase, and the accumulation of its enzymatic reaction product, glucosylsphingosine, in the skin of patients with atopic dermatitis // *Lab. Invest.* 2003. Vol. 83(3). P. 397–408.
174. Murata Y., Ogata J., Higaki Y., Kawashima M., Yada Y., Higuchi K., Tsuchiya T., Kawainami S., Imokawa G. Abnormal expression of sphingomyelin acylase in atopic dermatitis: an etiologic factor for ceramide deficiency? // *J. Invest. Dermatol.* 1996. Vol. 106(6). P. 1242–1249.
175. Uchida Y., Hara M., Nishio H., Sidransky E., Inoue S., Otsuka F., Suzuki A., Elias P.M., Holleran W.M., Hamanaka S. Epidermal sphingomyelins are precursors for selected stratum corneum ceramides // *J. Lipid Res.* 2000. Vol. 41(12). P. 2071–2082.
176. Hamanaka S., Hara M., Nishio H., Otsuka F., Suzuki A., Uchida Y. Human epidermal glucosylceramides are major precursors of stratum corneum ceramides // *J. Invest. Dermatol.* 2002. Vol. 119(2). P. 416–423.
177. Puig L., Julià A., Marsal S. The pathogenesis and genetics of psoriasis // *Actas Dermosifiliogr.* 2014. Vol. 105(6). P. 535–545.
178. Mattozzi C., Richetta A.G., Cantisani C., Macaluso L., Calvieri S. Psoriasis: new insight about pathogenesis, role of barrier organ integrity, NLR/CATERPILLER family genes and microbial flora // *J. Dermatol.* 2012. Vol. 39(9). P. 752–760.
179. Tsoi L.C., Spain S.L., Knight J., Ellinghaus E., Stuart P.E., Capon F., Ding J., Li Y., Tejasvi T., Gudjonsson J.E., Kang H.M., Allen M.H., McManus R., Novelli G., Samuelsson L., Schalkwijk J., Stähle M., Burden A.D., Smith C.H., Cork M.J., Estivill X., Bowcock A.M., Krueger G.G., Weger W., Worthington J., Tazi-Ahni R., Nestle F.O., Hayday A., Hoffmann P., Trembath R.C. et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity // *Nat. Genet.* 2012. Vol. 44(12). P. 1341–1348.

180. Motta S., Monti M., Sesana S., Mellesi L., Ghidoni R., Caputo R. Abnormality of water barrier function in psoriasis. Role of ceramide fractions // Arch. Dermatol. 1994. Vol. 130(4). P. 452–456.
181. Розентул М.А. Общая терапия кожных болезней. М.: Изд-во Министерства Здравоохранения СССР (Центральный институт усовершенствования врачей), 1952.
182. Ghadially R., Halkier-Sorensen L., Elias P.M. Effects of petrolatum on stratum corneum structure and function // J. Am. Acad. Dermatol. 1992. Vol. 26(3 Pt. 2). P. 387–396.
183. Mao-Qiang M., Brown B.E., Wu-Pong S., Feingold K.R., Elias P.M. Exogenous nonphysiologic vs physiologic lipids. Divergent mechanisms for correction of permeability barrier dysfunction // Arch. Dermatol. 1995. Vol. 131(7). P. 809–816.
184. Man M.Q., Feingold K.R., Thornfeldt C.R., Elias P.M. Optimization of physiological lipid mixtures for barrier repair // J. Invest. Dermatol. 1996. Vol. 106(5). P. 1096–1101.
185. Man M.Q., Feingold K.R., Elias P.M. Exogenous lipids influence permeability barrier recovery in acetone-treated murine skin // Arch. Dermatol. 1993. Vol. 129(6). P. 728–738.
186. Yang L., Mao-Qiang M., Taljebini M., Elias P.M., Feingold K.R. Topical stratum corneum lipids accelerate barrier repair after tape stripping, solvent treatment and some but not all types of detergent treatment // Br. J. Dermatol. 1995. Vol. 133(5). P. 679–685.
187. Chamlin S.L., Frieden I.J., Fowler A., Williams M., Kao J., Sheu M., Elias P.M. Ceramide-dominant, barrier-repair lipids improve childhood atopic dermatitis // Arch. Dermatol. 2001. Vol. 137(8). P. 1110–1112.
188. Kircik L.H., Del Rosso J.Q., Aversa D. Evaluating clinical use of a ceramide-dominant, physiologic lipid-based topical emulsion for atopic dermatitis // J. Clin. Aesthetic Dermatol. 2011. Vol. 4(3). P. 34–40.
189. Bikowski J. Case studies assessing a new skin barrier repair cream for the treatment of atopic dermatitis // J. Drugs. Dermatol. 2009. Vol. 8(11). P. 1037–1041.
190. Uchida Y., Holleran W.M., Elias P.M. On the effects of topical synthetic pseudoceramides: comparison of possible keratinocyte toxicities provoked by the pseudoceramides, PC104 and BIO391, and natural ceramides // J. Dermatol. Sci. 2008. Vol. 51(1). P. 37–43.
191. Lee Y.B., Park H.J., Kwon M.J., Jeong S.K., Cho S.H. Beneficial effects of pseudoceramide-containing physiologic lipid mixture as a vehicle for topical steroids // Eur. J. Dermatol. 2011. Vol. 21(5). P. 710–716.
192. Chamlin S.L., Kao J., Frieden I.J., Sheu M.Y., Fowler A.J., Fluhr J.W., Williams M.L., Elias P.M. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity // J. Am. Acad. Dermatol. 2002. Vol. 47(2). P. 198–208.
193. Sugarman J., Parish L.J. A topical lipid-based barrier repair formulation (EpiCeram cream) is high-effective monotherapy for moderate-to-severe pediatric atopic dermatitis // J. Invest. Dermatol. 2008. Vol. 128 (Suppl. 1). S54.

194. Holleran W.M., Uchida Y., Halkier-Sorensen L., Haratake A., Hara M., Epstein J.H., Elias P.M. Structural and biochemical basis for the UVB-induced alterations in epidermal barrier function // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 1997. Vol. 13(4). P. 117–128.
195. Williams M.L., Hanley K., Elias P.M., Feingold K.R. Ontogeny of the epidermal permeability barrier // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 1998. Vol. 3(2). P. 75–79.
196. Schmuth M., Sztankay A., Weinlich G., Linder D.M., Wimmer M.A., Fritsch P.O., Fritsch E. Permeability barrier function of skin exposed to ionizing radiation // *Arch. Dermatol.* 2001. Vol. 137(8). P. 1019–1023.
197. Leonardi G.L., Gaspar L.R., Maia Campos P.M. Application of a non-invasive method to study the moisturizing effect of formulations containing vitamins A or E or ceramide on human skin // *J. Cosmet. Sci.* 2002. Vol. 53(5). P. 263–268.
198. Lodén M., Andersson A.C., Anderson C., Bergbrant I.M., Frödin T., Ohman H., Sandström M.H., Särnhult T., Voog E., Stenberg B., Pawlik E., Preisler-Hägqvist A., Svensson A., Lindberg M. A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients // *Acta Derm. Venereol.* 2002. Vol. 82(1). P. 45–47.
199. Кутц Г., Фрисс Ш., Хеннинг С., Люнц Н. [Kutz G., Friess S., Henning S., Lunz N.] Косметические крема и эмульсии. Состав, методы получения и испытаний: пер. с нем. М: Косметика и медицина, 2004.
200. Berardesca E., Barbareschi M., Veraldi S., Pimpinelli N. Evaluation of efficacy of a skin lipid mixture in patients with irritant contact dermatitis, allergic contact dermatitis or atopic dermatitis: a multicenter study // *Contact Dermatitis.* 2001. Vol. 45. P. 280–285.
201. Kawashima M. Usefulness of Locobase Repair for the treatment of dry skin found in atopic dermatitis and xeroderma // *J. Skin Res.* 2002. Vol. 1. P. 338–346.
202. Mortensen J.T., Bjerring P., Cramers M. Locobase repair cream following CO<sub>2</sub> laser skin resurfacing reduces interstitial fluid oozing // *J. Cosmet. Laser Ther.* 2001. Vol. 3(3). P. 155–158.
203. Kucharekova M., Van De Kerckhof P.C., Van Der Valk P.G. A randomized comparison of an emollient containing skin-related lipids with a petrolatum-based emollient as adjunct in the treatment of chronic hand dermatitis // *Contact Dermatitis.* 2003. Vol. 48(6). P. 293–299.
204. Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н., Короткий Н.Г. Крем Локобейз Рипеа в наружной терапии атопического дерматита у детей // *Вопр. практ. педиатрии.* 2009. Т. 4, № 4. С. 21–25.
205. Перламутров Ю.Н., Мнацаканова Б.Ю., Ольховская К.Б. Преимущества применения современных эмолиентов в комплексной терапии атопического дерматита // *Рос. аллергол. журн.* 2009. № 6.С. 54–60.
206. Вишнева Е.А., Торшхоева Р.М., Намазова-Баранова Л.С., Дзагоева З.Н., Алексеева А.А., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Вознесенская Н.И., Асламязян Л.К. Нестероидные топические препараты в терапии атопического дерматита у детей // *Педиатр. фармакология.* 2012. Т. 9, № 1. С. 66–70.

207. Елисютина О.Г., Лапшин Н.Н., Филимонова Т.М., Цыпкина Е.А., Феденко Е.С. Возможности современных увлажняющих препаратов в восстановлении функции кожного барьера у больных с atopическим дерматитом // Рос. аллергол. журн. 2009. № 4. С. 75–81.

208. Прошутинская Д.В., Текучева Л.В. Открытое рандомизированное клиническое исследование с параллельными группами по оценке эффективности и безопасности наружного применения Локобейз РИПЕА® в сравнении с Атодерм® 2 раза в сутки у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет с atopическим дерматитом средней степени тяжести // Вестн. дерматол. и венерол. 2010. № 6. С. 1–8.

209. Шлишко И.Л., Петрова Г.А., Эллинский Д.О., Зорькина М.В., Чекалкина О.Е., Фирсова М.С. Влияние локальной увлажняющей терапии на морфофункциональные характеристики кожи // Клин. дерматология и венерология. 2011. № 1. С. 34–40.

210. Хлебникова А.Н. Увлажняющие средства в комплексном лечении красного волосяного лишая Девержи // Клин. дерматология и венерология. 2010. № 1. С. 41–47.

211. Хлебникова А.Н. Увлажняющие средства в терапии хронических дерматозов // Клин. дерматология и венерология. 2010. № 4. С. 32–39.

212. Юцковская Я.А., Тарасенкова М.С., Еременко И.Е. Патогенетическое обоснование эффективности современных наружных препаратов для ухода за кожей при возрастном ксерозе // Клин. дерматология и венерология. 2010. № 5. С. 59–65.

## Тестовые вопросы

**1. Ключевыми липидами, формирующими эпидермальный барьер человека, являются:**

- а) триглицериды, холестерин и его эфиры, сквален
- б) воски, керамиды, фосфолипиды
- в) керамиды, холестерин и его эфиры, свободные жирные кислоты
- г) свободные жирные кислоты, сквален, керамиды

**2. Основными органеллами эпидермоцитов, в которых происходит процессинг липидов, служат:**

- а) гранулы Бирбека
- б) колбы Краузе
- в) пластинчатые тельца (тельца Фатера – Пачини)
- г) ламеллярные тельца (гранулы Одланда)

**3. Основная доля холестерина в эпидермисе:**

- а) поступает из крови, захватываясь клетками базального слоя
- б) синтезируется в эпидермисе de novo

**4. Массовая доля керамидов, холестерина и свободных жирных кислот (в процентах от общей липидной фракции человеческого эпидермиса) составляет соответственно:**

- а) 50, 25 и 10
- б) 15, 40 и 20
- в) 30, 50 и 10
- г) 60, 15 и 5

**5. Липиды в эпидермисе организованы в виде:**

- а) мицелл
- б) бислоев
- в) трислоев
- г) расположены хаотично

**6. У пожилых людей в эпидермисе наиболее выражен дефицит:**

- а) керамидов
- б) свободных жирных кислот
- в) холестерина
- г) фосфолипидов



**7. Какие факторы могут приводить к нарушению эпидермального липидного барьера?**

- а) стресс
- б) терапия нестероидными противовоспалительными средствами
- в) терапия топическими глюкокортикостероидами
- г) применение окклюзионных повязок

**8. В эпидермисе больных атопическим дерматитом отмечается:**

- а) снижение общего содержания липидов
- б) снижение содержания керамидов 1 и 3
- в) снижение содержания длинноцепочечных жирных кислот
- г) нарушение пространственной организации липидов

**9. В состав эмоленов, применяемых при дерматозах, сопровождающихся нарушением эпидермального барьера, могут входить следующие категории компонентов:**

- а) окклюзионные компоненты
- б) гигроскопические компоненты
- в) физиологические липиды (церамиды, холестерин, свободные жирные кислоты)
- г) глюкокортикостероиды

**10. В состав эмоленга Локобейз® Рипеа включены следующие физиологические липиды:**

- а) керамид 3
- б) холестерин
- в) фосфолипиды
- г) свободные жирные кислоты

### **Ответы**

1 – в; 2 – г; 3 – б; 4 – а; 5 – б; 6 – в; 7 – а, в; 8 – а, б, в, г; 9 – а, б, в;  
10 – а, б, г.

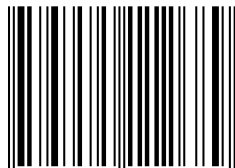
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»  
(129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2)

# ЛИПИДЫ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭПИДЕРМИСА (ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ИМПЛЕМЕНТАЦИЯ)

*Учебное пособие*

Редактор: Л.Ю. Заранкина  
Оригинал-макет: А.В. Васюк

ISBN 978-5-98511-268-9



9 785985 112689 >

---

Подписано в печать 08.04.2015. Тираж 200 экз. Заказ №





# От сухости идея – Локобейз® Рипеа®

Защищает и восстанавливает  
сухую и очень сухую кожу

- Локобейз® РИПЕА® действует, даже когда обычные средства неэффективны\*
- Увлажнение на 24 часа уже с первого нанесения\*



Работа,  
связанная  
с водой



Частый  
прием  
душа



Воздействие  
холода



Сухой  
воздух



Механические  
повреждения  
ножи

Косметическое средство. Не является лекарством.

\*Аннотация к косметическому средству Локобейз® Рипеа® 125393 от 30.05.2008

Представительство Частной компании  
с ограниченной ответственностью  
«Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды)  
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, 16.  
Тел.: +7(495) 737 07 55

 **astellas**  
Свет, ведущий к жизни