

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.5.9>

Морфонеуроиммуноэндокринные взаимоотношения в местном (тканевом) гомеостазе эпидермиса кожи и ее барьерно-защитных функциях. Часть 2

М.О. Мяделец, В.О. Мяделец, О.Д. Мяделец

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №5. – С. 9-21.

Morphoneuroimmunoendocrine relationships in local (tissue) homeostasis of the skin epidermis and its barrier-protective functions. Part 2

M.A. Miadzelets, V.A. Miadzelets, A.D. Miadzelets

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(5):9-21.

Резюме.

Обзор продолжает цикл планируемых статей о морфонеуроиммуноэндокринной системе кожи (МНИЭСК). В обзоре продолжено рассмотрение происхождения, строения и функций клеток эпидермиса: кератиноцитов, дендритных клеток Лангерганса, клеток Меркеля, дендритных гаммадельта-Т-лимфоцитов. Подробно изложены механизмы кератинизации и формирования кератиносом, образования эпидермального липидного барьера. Рассмотрена роль керамидов, жирных кислот и холестерина в процессе образования эпидермального липидного барьера, рогового конверта и белков, участвующих в его формировании. Обсуждаются механизмы эксфолиации и ее значение в барьерно-защитной функции кожи. Подробно излагается иннервация кожи (нервный компонент МНИЭСК). Рассмотрены пути проникновения в эпидермис жидкости. В обзоре продолжена позиция полифункциональности всех клеток эпидермиса при их теснейшей взаимосвязи. Эта полифункциональность явилась основной причиной зарождения такой отрасли медицинских знаний, как морфонеуроиммуноэндокринология кожи.

Ключевые слова: кожа, местный гомеостаз кожи, нейроиммуноэндокринные взаимоотношения в местном гомеостазе эпидермиса.

Abstract.

The review continues the series of planned articles on the morphoneuroimmunoendocrine system of the skin (MNIESS). In this review the origin, structure and functions of epidermal cells: keratinocytes, dendritic Langerhans cells, dendritic gamma/delta T-lymphocytes, Merkel cells are given further consideration to. The mechanisms of keratinization and formation of keratinosomes, formation of the epidermal lipid barrier are described in detail. The role of ceramides, fatty acids and cholesterol in the creation process of the epidermal lipid barrier, the horny envelope and proteins involved in its formation is also considered. The causes, mechanisms of exfoliation and its significance in the barrier-protective function of the skin are discussed. The innervation of the skin (nervous component of MNIESS) is described in detail. The ways of penetration of the liquid into the epidermis are considered. The review continues the position of exploring the multifunctionality of the operation of all epidermal cells with their closest relationship. This multifunctionality was the main reason for the birth of such a branch of medical knowledge as morphoneuroimmunoendocrinology of the skin.

Keywords: skin, local skin homeostasis, neuroimmunoendocrine relationships in the local homeostasis of the epidermis.

Введение

Дендритные клетки Лангерганса, ДКЛ (рис. 1). Эти клетки были открыты в 1968 году немецким гистологом Паулем Лангергансом с помощью метода золочения, который считал их нервными волокнами. Количество данных клеток в эпидермисе составляет около 5-8% от всех его клеток. В базальном слое эпидермиса эти клетки локализируются у мелких млекопитающих животных (мышей, крыс), а у человека их тела чаще залегают в нижних рядах шиповатого слоя, тогда как отростки направляются в стороны и вверх. Ранее ДКЛ считали потомками стволовой кроветворной клетки, а более близким их предшественником – моноцитов крови. Полагали, что эти клетки являются внутриэпидермальными макрофагами. В настоящее время считается, что они развиваются из гемопоэтической стволовых клеток костного мозга, которые на уровне CD⁺ 34-клеток получают самостоятельное развитие.

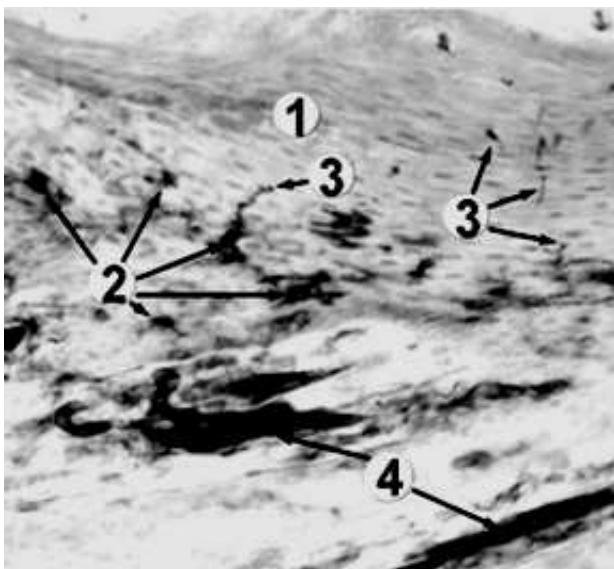


Рисунок 1 – Клетки Лангерганса эпидермиса человека. Реакция на АТФазу (рис. О.Д. Мядельца): 1 – эпидермис; 2 – тела; 3 – отростки клеток Лангерганса; 4 – кровеносные гемокapилляры в сосочковом слое дермы

Клетки Лангерганса относятся к популяции профессиональных дендритных антигенпредставляющих клеток. Эти клетки в отличие от макрофагов моноцитарного происхождения обладают более низкой фагоцитарной активностью и имеют характерную отростчатую форму. Находясь в самой наружной ткани организма – эпидермисе, клетки Лангерганса своими отростками контак-

тируют друг с другом, формируя сеть и улавливая антигены внешней среды. Эти антигены они передают внутриэпидермальным αβ-T-лимфоцитам-хелперам, запуская в коже иммунные и аллергические реакции [1-5]. Это так называемые незрелые дендритные клетки. В их цитоплазме имеются все органеллы общего назначения. Кроме того, в них присутствуют фляжкообразные полосатые гранулы Бирбека. Предполагается, что в этих органеллах, которые происходят из комплекса Гольджи, осуществляется хранение и перенос антигенов [6]. Внутриэпидермальные клетки Лангерганса, захватив антиген, в виде так называемых «вуалевидных» клеток мигрируют из эпидермиса в дерму, а из нее по афферентным лимфососудам – в тимус-зависимые зоны регионарного лимфатического узла, где превращаются в зрелые дендритные интердигитирующие (переплетенные) клетки, и там осуществляют процессинг и презентацию антигена T-лимфоцитам-хелперам. В последнее время эта точка зрения на место презентации клетками Лангерганса антигенов T-хелперам считается наиболее популярной, в то время как возможность представления антигена этими клетками прямо в эпидермисе в литературе обсуждается все реже.

При превращении в интердигитирующие клетки, которые также относятся к популяции профессиональных антигенпредставляющих дендритных клеток, клетки Лангерганса теряют фляжкообразные полосатые гранулы Бирбека [6].

Существует также представление о том, что клетки Лангерганса с помощью своих протяженных отростков осуществляют механическую опору и формируют позиционную структуру для мигрирующих в вертикальном направлении дифференцирующихся кератиноцитов. Не исключается и их химическая, с помощью цитокинов, регуляция кератиноцитов. В некоторых работах [7] указывается, что дендритные клетки Лангерганса являются центральным звеном в регуляции структурно-функционального состояния эпидермальной пролиферативной единицы эпидермиса. Допускается, что между этими клетками и меланоцитами существуют функциональные связи. При патологии (витилиго) клетки Лангерганса вызывают гибель меланоцитов [6].

В настоящее время стали известны факты, свидетельствующие о том, что ДКЛ участвуют в осуществлении функций эпидермиса и с помощью других механизмов, взаимодействуя с другими компонентами нейроиммуноэндокринной системы кожи. Так, доказана связь этих клеток

с пептидергическими нервными окончаниями эпидермиса [8, 9]. Приведенные сведения свидетельствуют о корригирующем влиянии нервных волокон на клетки Лангерганса.

С другой стороны, КЛ секретируют некоторые нейропептиды: соматостатин, NPY, PYY [10, 11, 12, 15]. Как известно, соматостатин подавляет митотическую активность клеток в различных органах, а также ингибирует секреторную активность клеток. В связи с этим становятся обсуждаемыми ранее сведения [7] о том, что КЛ являются центром эпидермальных пролиферативных единиц и, очевидно, ингибируя деление базальных кератиноцитов, могут способствовать поддержанию экономичной столбчатой структуры ЭПЕ. На КЛ способны оказывать местный и системный эффект катехоламины и гистамин [12].

Таким образом, дендритные клетки Лангерганса эпидермиса являются основной составляющей частью клеточной системы профессиональных антигенпредставляющих клеток эпидермиса, имеющих костномозговое происхождение и являющиеся составной частью МНИЭСК. Наряду с иммунной функцией, эти клетки, очевидно, выполняют важную функцию структурной организации эпидермальных пролиферативных единиц (ЭПЕ).

Клетки Меркеля

Клетки и диск Меркеля впервые описал немецкий анатом и гистолог Фридрих Зигмунд Меркель в 1875 году. Тела осязательных клеток

Меркеля также залегают в базальном слое эпидермиса. Помимо этого, они могут находиться среди клеток шиповатого слоя, обнаруживаются и в эпителии наружного эпителиального влагалища волосяных фолликулов. Так же, как меланоциты и дендритные клетки Лангерганса, клетки Меркеля имеют отростчатую форму. Эти клетки развиваются из нейроэктодермы ганглиозных пластинок (нервного гребня) и мигрируют в кожу во внутриутробном периоде [2, 4]. При помощи иммуногистохимического метода в них выявлены нейрофиламенты, что является доказательством нейроглиального происхождения данных клеток [14].

Количество клеток Меркеля в неоволосенной коже составляет 20-30 кл / 1 мм². Оно особенно велико в эпидермисе кожи ладоней и подошв (200-400 кл / 1 мм²,) а также в коже эрогенных зон. В эпидермисе оволосенной кожи эти клетки малочисленные, очевидно, потому, что, во-первых, их много в эпителии наружного эпителиального влагалища волосяного фолликула, а во-вторых, потому, что волосяной фолликул получает обильную сенсорную иннервацию и сам является высокочувствительным сенсорным прибором [2] (рис. 2). В эпителии наружного волосяного влагалища клетки формируют конгломераты. Размеры КМ составляют от 80 до 200 мкм [2].

Часть клеток Меркеля связана с дендритами чувствительных нейронов черепных и спинальных ганглиев. В таких случаях терминальный дендрита формирует расширение (диск Меркеля

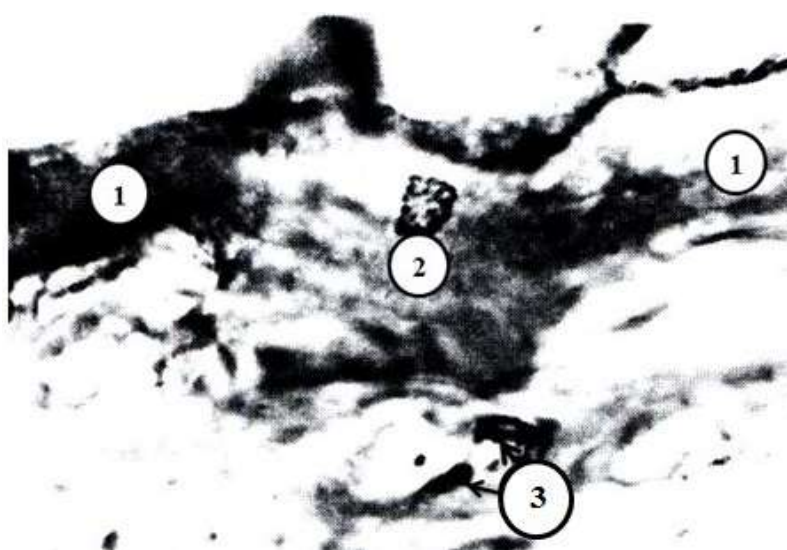


Рисунок 2 – Клетка Меркеля в эпидермисе оволосенной кожи белой крысы (рис. О.Д. Мядельца):
1 – эпидермис; 2 – клетка Меркеля; 3 – тканевые базофилы (тучные клетки) сетчатого слоя дермы.
Серебрение по Гримелиусу x400

или Пинкуса) и вместе с клеткой Меркеля образует структуру, которую относят к несвободным неинкапсулированным нервным окончаниям, отличающимся высокой чувствительностью к внешним раздражителям. При этом в сосочковом слое в непосредственной близости к нервному окончанию (диск Меркеля) очень близко подходят гемо- и лимфокапилляры сосочкового слоя дермы. В связи с этим существует возможность направлять в микрососуды выделяемые клетками пептиды [7].

Клетки Меркеля имеют умеренно развитые органеллы общего назначения. В них развит орган синтеза белка (гранулярная ЭПС) и секреции (комплекс Гольджи), митохондрии, лизосомы, центриоли и пероксисомы. В цитоплазме клеток Меркеля обнаруживаются нейросекреторные гранулы, имеющие размеры до 200 нм и содержащие, по разным сведениям, бомбезин, энкефалин, эндорфины, вазоинтестинальный полипептид, вещество P, пептид, относящийся к кальцитониновому гену, нейропептид Y, метионин-энкефалин, нейрокинин, соматостатин и другие полипептиды [13-15]. Клетки имеют отростчатую форму. Их отростки с помощью десмосом связаны с кератиноцитами базального и шиповатого слоев. В тех клетках, которые связаны с нервными терминалями, нейросекреторные гранулы находятся под участком плазмолеммы, прилегающим к нервной терминали. В гранулах содержатся упомянутые выше нейропептиды и аутокоиды.

Функции клеток Меркеля до конца не исследованы. Их относят к АПУД-системе. Предполагается, что синтезированные клетками полипептиды осуществляют поддержание пространственной организации эпидермиса. Они контролируют деление базальных кератиноцитов и их дифференцировку. Показано, что в эмбриогенезе клетки Меркеля направляют вращение в кожу дендритов чувствительных нейронов [2, 15, 16]. В дальнейшем те из клеток, которые связаны с чувствительными нейронами, играют роль высокочувствительных осязательных приборов. Выделяемые клетками нейрогормоны не только модифицируют болевые раздражения, но и являются сильными стимуляторами и модуляторами иммунных реакций. Поэтому, как установлено, воздействие на кожу высокочувствительных (в первую очередь, эrogenных) зон, где количество клеток Меркеля особенно велико, повышает резистентность организма к простудным, инфек-

ционным и онкологическим заболеваниям [18]. При воздействии на кожу ультрафиолетового облучения, как показано, происходит выделение КМ и другими клетками эпидермиса фактора роста нервов (ФРН) и белка, связанного с кальцитониновым геном. При этом ФРН активирует в меланоцитах ген Bcl-2 и экспрессию им антиапоптотического белка bcl-2. В результате блокируется апоптоз клеток, что имеет важный защитный эффект. Что касается белка, связанного с кальцитониновым геном, то предполагается его иммуносупрессивное действие. Поскольку при инсоляции наблюдается образование аномальных аутоантигенных белков, то это может иметь значение для подавления аутоиммунных процессов при избыточной инсоляции [2].

Кроме клеток Меркеля, связанных с нервными терминалями, как отмечалось, в эпидермисе имеются КМ, свободные от этой связи. Для этих клеток характерны некоторые специфические черты строения. Они имеют светлую цитоплазму, а нейросекреторные гранулы у них располагаются не на периферии, а вблизи комплекса Гольджи. Эти клетки имеют не лопастное, как у КМ, связанных с нервными окончаниями, а веретеновидное ядро. Эти клетки имеют немногочисленные отростки и связаны с кератиноцитами немногочисленными десмосомами. Они считаются клетками, подобными КМ, причем их рассматривают как клетки АПУД-системы, участвующие в работе нейроиммуноэндокринной системе кожи [17].

Лимфоциты

В эпидермисе обнаруживаются 1-5% лимфоцитов. Все они являются Т-лимфоцитами. Около 70% всех лимфоцитов составляют лимфоциты, которые с током крови поступают из тимуса, в котором проходила их антигеннезависимая дифференцировка. Там они в процессе дифференцировки приобретают Т-клеточные рецепторы (ТКР $\alpha\beta^+$ или ТКР гамма-дельта⁺). Т-лимфоциты с рецепторами ТКР $\alpha\beta^+$ считаются дермотропными, поскольку они после попадания из тимуса в кровь переселяются затем в эпидермис. Эта способность обеспечивается наличием на их поверхности адгезионных молекул: лектина CLA (Cutaneous Lymphocyte Antigen) и интегрина $\alpha\beta$. Эти две молекулы комплементарны к Е-кадгерину кератиноцитов и эпителиальных клеток [3].

Кроме дермотропных лимфоцитов, в эпидермисе обнаружены гаммадельта⁺ лимфоциты.

Их количество в эпидермисе составляет до 40% всех эпидермальных лимфоцитов. Эти лимфоциты имеют дендритическую форму и называются дендритными эпидермальными Т-лимфоцитами (ДЭТЛ) [18-20]. Они экспрессируют Т-клеточные рецепторы (ТКР), состоящие из гамма- и дельта-цепей. Возможно, большая их часть развивается в эмбриональном периоде за пределами тимуса. Тем не менее, имеются сведения, что эти лимфоциты берут свое начало от тимоцитов плода и мигрируют в эпидермис, после чего становятся его резидентными клетками. Эти клетки не содержат на своей поверхности CD4 и CD8 антигены. Если $\alpha\beta^+$ -Т-лимфоциты распознают антигены в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости МНС, то гаммадельта-лимфоциты могут распознавать антигены и без связи с МНС. Показано, что они могут реагировать на белки теплового шока (БТШ) и расщеплять их, сдерживая воспалительный процесс до момента включения в иммунный ответ Т-лимфоцитов $\alpha\beta^+$. Предполагается, что гамма/дельта-Т-лимфоциты участвуют как во врожденном, так и в адаптивном антигенспецифическом иммунитете [18-20]. При определенных условиях гаммадельта Т-лимфоциты могут выступать в качестве антигенпредставляющих клеток в отношении некоторых химических гаптенов. Они также могут участвовать в эфферентном звене иммунного ответа, обеспечивая барьерные функции эпидермиса при минимальном привлечении эффекторных Т-лимфоцитов [18-20].

Гаммадельта Т-лимфоциты, как установлено, секретируют гамма-интерферон, ИЛ-2, фактор роста кератиноцитов, колониестимулирующий фактор, а при гельминтной инвазии продуцируют также ИЛ-4 [2].

Таким образом, в базальном слое эпидермиса находятся базальные кератиноциты, а также перикарионы меланоцитов, клеток Меркеля, клеток Лангерганса, Т-лимфоцитов.

Шиповатый слой. Он образован шиповатыми кератиноцитами. Этот слой в тонкой коже образован 2-5 рядами кератиноцитов, а в толстой коже количество рядов может достигать 15 и более, если считать ряды гребешков. Шиповатые кератиноциты имеют полигональную форму. Их ядра имеют овальную форму. От их тел отходят короткие отростки, или «шипы», отсюда происходит название слоя (рис. 3). Между отростками имеются десмосомы. Десмосомы можно увидеть

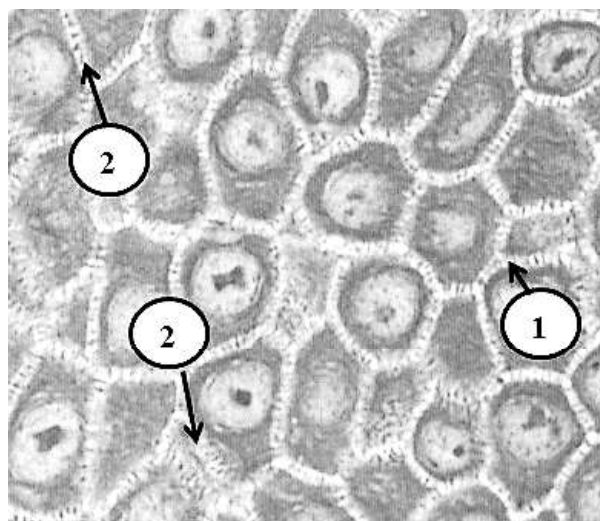


Рисунок 3 – Кератиноциты шиповатого слоя имеют отростчатую форму («шипы», 1). Между отростками находятся десмосомы, которые в световом микроскопе видны в виде узелков Биццоцери (2). Парарозанилин-толуидиновый синий. X400

при большом увеличении микроскопа (это так называемые узелки Биццоцери).

В цитоплазме шиповатых кератиноцитов встречаются все органеллы общего значения, меланосомы, кератиносомы (пластинчатые гранулы Одланда, ламеллярные тельца, рис. 4). Они описаны Одландом в 1957 году и находятся в верхних рядах шиповатого слоя, нарастая в количестве в зернистом слое [21].

Образуются эти органеллы в пластинчатом комплексе Гольджи, после чего перемещаются под плазмолемму кератиноцитов. В своем составе они содержат пластинчатые структуры, из-за чего часто называются ламеллярными тельцами. Пластинчатые тельца Одланда считаются в настоящее время органеллами, а поскольку они имеются только в эпителиальных клетках, подвергающихся терминальной дифференцировке, т.е. ороговению, то их можно определять как органеллы специального значения. Вначале кератиносомы рассматривались как производные лизосом, однако в последующем, в результате установления наличия в них холестерина, жирных кислот и церамида), было показано, что эти органеллы формируют липидный барьер эпидермиса.

Кератиносомы являются достаточно лабильными структурами. Так, в исследованиях И.С. Соболевской и соавт. [22] установлено, что при темновой депривации животных количество ламеллярных телец возрастает при одновременном

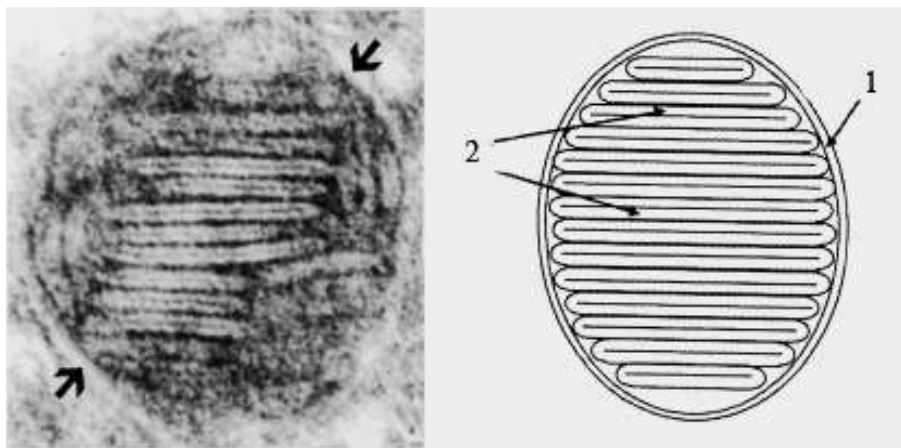


Рисунок 4 – Пластинчатая гранула Одланда в кератиноците шиповатого слоя эпидермиса (по К. Madison):
 А – электронная микрофотография; Б – схема строения; 1 – ограничивающая мембрана;
 2 – ламеллярные пластинки

уменьшении их размеров, а также изменении характера распределения в клетке.

В шиповатых клетках обнаруживается сильно развитый тонофиламентозный аппарат, который идет в разных направлениях и образует концентрические сгущения вокруг ядра. Функциями тонофибриламентозного аппарата являются опорно-механическая и защитно-механическая (защита клетки, особенно ядра, от механических повреждений). Базальный и шиповатый слои объединены в ростковый слой Мальпиги, т.к. при повреждении эпидермиса митозы обнаруживаются не только в базальном, но и в шиповатом слоях.

Зернистый слой. Клетки этого слоя формируют 2-3 ряда и имеют вытянутую параллельно поверхности кожи форму. Если в нижнем ряду зернистых кератиноцитов еще протекают активно биохимические процессы, то в верхних рядах клеток постепенно нарастают дистрофические изменения: уменьшается число органелл, изменяются ядра, в цитоплазме появляются гранулы кератогиалина. Эти гранулы связаны с тонофибриллами. Кератогиалин – название неточное, т.к. в нем отсутствует гиалин. Главным компонентом кератогиалина является особый белок филагрин, играющий важную роль в процессах кератинизации [23, 24]. Он вызывает агрегацию кератиновых тонофиламентов с превращением их в толстые тонофибриллы, которые образуют каркас корнеоцитов. В зернистых кератиноцитах, как и в шиповатых кератиноцитах, присутствуют также пластинчатые гранулы Одланда [21, 22]. Они

в верхних рядах зернистого слоя выделяют свое содержимое липидной природы в межклеточное вещество, где из него образуется межкорнеоцитарный матрикс в форме пластинчатых структур. Матрикс прочно скрепляет друг с другом кератиноциты, а в последующем и корнеоциты. Образуется липидный барьер на пути водорастворимых вредных веществ. Благодаря липидам эти пластинчатые структуры обладают сильным водоотталкивающим свойством, что препятствует всасыванию эпидермисом воды. В клетках зернистого слоя начинается синтез белков кератолина и филагринов, входящих в состав кератогиалина и играющих важную роль в кератинизации. В процессе кератинизации важную роль играют ламеллярные гранулы Одланда. Если корнеоцит содержит всего 3% липидов, то выделяемое кератиносомами в межклеточное пространство содержимое включает около 80% липидов [23].

Остальные около 20% приходятся на белки различной массы. Вещества кератиносом, выделяясь в межклеточное вещество, формируют цемент (матрикс) с характерным пластинчатым строением. Кератиносомы содержат четыре группы веществ: гликолипиды; гликопротеины; гидролитические ферменты; свободные стеринны; церамиды; холестерол и его эфиры; свободные жирные кислоты; триацилглицеролы; сквалены; белки. Основная масса межклеточного матрикса представлена церамидами [23]. Все эти вещества обеспечивают адгезию корнеоцитов, а также, за счет гидрофобности своих молекул, формируют липидный барьер эпидермиса [23-25].

Блестящий слой. Этот слой обнаруживается только в эпидермисе толстой кожи. В световом микроскопе этот слой имеет вид розовой гомогенной безъядерной полосы, в которой клетки не определяются. В нем находятся клетки, потерявшие ядра и органеллы или содержащие их остатки. Здесь содержатся белки кератолинин, укрепляющий оболочку клеток и предохраняющий ее от разрушения ферментами лизосом, активирующимися при кератинизации, и филагрин, который агрегирует тонофиламенты. За счет этого в роговом слое клетки, ставшие роговыми чешуйками, непроницаемы для многих веществ и имеют выработанную механическую прочность [25, 26].

Филагрин в своем составе содержит большое количество аминокислоты гистидина. Благодаря этому он агрегирует тонофиламенты с превращением их в тонофибриллы, которые заполняют весь объем корнеоцита. Филагрин обладает кислотными свойствами и высокой степенью фосфорилирования. По мере синтеза он накапливается в цитоплазме кератиноцитов в виде кератогиалиновых гранул, которые могут формировать крупные конгломераты. Толстые фибриллы, образующиеся при агрегации кератиновых филаментов при участии филагрина, проходят транзитом через деградирующие кератиноциты и с обеих сторон встраиваются в их плазмолемму, формируя каркас корнеоцитов [23].

После того, как произойдет формирование кератиновых тонофибрилл, и они стабилизируются в корнеоците прочными дисульфидными связями, филагрин распадается до свободных аминокислот. Их роль в корнеоците значительна: они поддерживают в нем высокое осмотическое давление. Это вызывает приток воды, которая сохраняется в роговых чешуйках даже при значительном понижении влажности внешней среды и придает корнеоцитам упругость и механическую прочность. Кроме того, аминокислота гистидин превращается в корнеоците в урокановую кислоту, которая участвует в защите кожи от ультрафиолетового излучения. Все эти трансформации филагрина и входящих в него аминокислот осуществляются с помощью специальных ферментов, что указывает на ошибочность представлений о корнеоците как о мертвой субстанции. На рисунке 4 показано строение оболочки корнеоцита и эпидермального барьера проницаемости [23].

В клетках зернистого слоя синтезируются также белки кератолинин, или инволюкрин, и лорикрин. Эти белки связываются с плазмолем-

мой клеток, упрочняют и утолщают ее. Утолщенная плазмолемма успешно противостоит гидролитическим процессам, которые интенсивно протекают в верхних рядах клеток зернистого слоя и приводят к разрушению кератиноцитов и превращению их в корнеоциты. В роговом слое молекулы кератолинина сшиваются глутамил-лизиловой связью при помощи ферментов транс-глутаминаз и кальций-зависимой сульфгидроксилазы дисульфидными мостиками. Появление этих связей в белковых молекулах обуславливает их прочность и нерастворимость даже в очень сильных реагентах. В результате корнеоцит приобретает очень прочную и толстую поперечно-сшитую оболочку, характерную только для ороговевающего эпителия [24, 25].

Роговой слой. Роговой слой образован роговыми чешуйками – мертвыми кератиноцитами (называемыми неправильно также корнеоцитами), которые соединяются друг с другом при помощи интердигитаций плазмолеммы. Под плазмолеммой находится плотная субплазмолеммальная пластинка, которая образует так называемый роговой конверт. Он состоит из белка, богатого пролином (Small Proline Rich, SPR). Этот белок составляет 75% от всех белков роговой пластинки. Кроме того, сюда входят белки лорикрин, инволюкрин, перифиллин, десмоплакин, эпиплакин, элафин, цистатин и др., всего не менее 20 разных белков [23-25].

Чешуйки рогового слоя имеют размеры до 10 мкм и более, а их толщина составляет от 100 нм до 1 мкм. Снаружи каждая роговая чешуйка окружена электронноплотной оболочкой толщиной 12-15 нм, а внутри заполнена кератиновыми фибриллами толщиной 7-8 нм, разделенными электронноплотным аморфным материалом в соотношении 1:1. Существует два типа чешуек:

- чешуйки с рыхлым расположением кератиновых фибрилл (тип Б);
- чешуйки с плотным расположением фибрилл (тип А).

Чешуйки типа Б расположены ближе к зернистому слою, тогда как чешуйки типа А находятся над ними. В чешуйках Б-типа наряду с пучками кератиновых тонофибрилл иногда содержатся значительное количество кератогиалиновых гранул и единичные митохондрии, т.е. это незрелые чешуйки, иногда называемые Т-пластинками. Они залегают на уровне блестящего слоя, определяемого при помощи светового микроскопа.

Интеркорнеоцитарный липидный матрикс состоит из одиночных или сложных ламеллярных гранул, имеющих пластинчатый характер. В поверхностной части межкорнеоцитарные пространства имеют не компактный, как в средней части рогового слоя, а пористый вид. Это связано с расширением межкорнеоцитарных пространств за счет уменьшения числа десмосом, а также превращением ламеллярных гранул в сложные везикулярные тельца. Эти изменения способствуют абсорбции нанесенных на поверхность кожи веществ в поверхностной зоне (*stratum disjunctum*). В то же время в базальной и средней зонах рогового слоя образуется главный барьер для свободной диффузии (*stratum compactum*). Толщина этих двух слоев примерно одинакова и составляет 2 мкм [25-28].

Толщина рогового слоя неодинакова и имеет индивидуальный, региональный и функциональный диапазон. В коже живота она колеблется от 6 до 32 мкм, на лице – от 4 до 16 мкм, а на тыльной поверхности кисти – от 16 до 90 мкм.

Межкорнеоцитарный барьер в химическом отношении состоит из 25% холестерина, 25% свободных жирных кислот, 10% холестеролсульфата и 40% гликофосфолипида ацилглюкозилцерамида [15, 16, 20-24]. Последний обеспечивает образование пачек уплощенных везикул внутри кератиноцитов и их слияние после выхода из кле-

ток. Вместе с корнеоцитами межкорнеоцитарный барьер обеспечивает непроницаемость рогового слоя. На рисунке 5 приведена схема структуры оболочки корнеоцита и эпидермального барьера проницаемости.

У многих земноводных животных кератогиалиновые гранулы отсутствуют. У некоторых водных млекопитающих, кроме того, полноценная поперечно сшитая оболочка отсутствует, подобное явление отмечается при ряде заболеваний кожи [28, 29].

Таким образом, процессы, происходящие при ороговении, заключаются в следующем: 1) в образовании нерастворимого белка кератина; 2) в видоизменении десмосом с растворением в них межклеточного слоя; 3) в экзоцитозе гранул Одланда с образованием гидрофобного межкератиноцитарного и межкорнеоцитарного цементирующего матрикса; 4) в образовании кератолинина, укреплении его глутамил-лизинowymi связями с формированием нерастворимой поперечно сшитой оболочки; 5) в гибели клетки и превращении ее в роговую чешуйку (корнеоцит).

При ороговении достигается ряд преимуществ, которые отсутствовали бы при его отсутствии:

1. Корнеоциты как постклеточные структуры нечувствительны ко многим неблагоприятным факторам внешней среды, а это ведет к выраженной экономии клеточного материала.

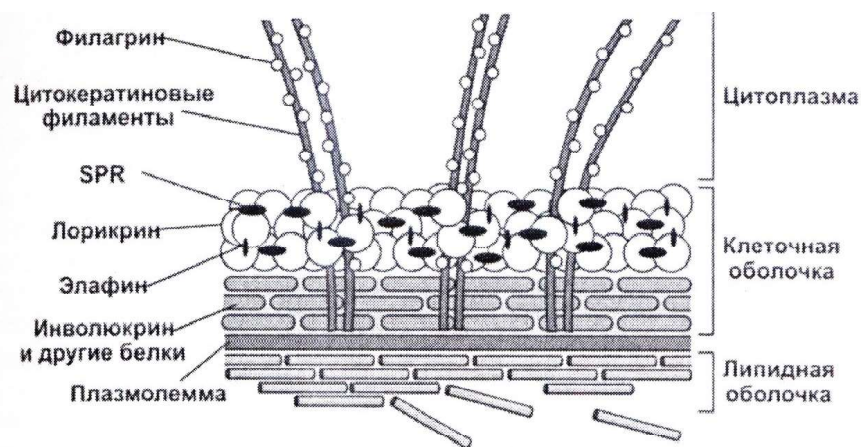


Рисунок 5 – Структура оболочки корнеоцита и эпидермального барьера проницаемости. Пластинки пластинчатых телец, содержащие гликофинголипиды, фосфолипиды, церамиды, секретируются кератиноцитами в межклеточные пространства, заполняя их и формируя липидную оболочку роговой чешуйки (наружный слой барьера). Клеточная оболочка корнеоцита (внутренний слой барьера) состоит преимущественно из лорикрина (светлые кружки), молекулы которого соединены элафином и SPR-белками (черные эллипсы). Слой, прилегающий к цитоплазматической поверхности плазмолеммы, состоит из плотно упакованных молекул инволюкрина и цитостатина а. Кератиновые нити, связанные с филагрином, закорены в клеточной оболочке (Е.И. Эрнандес и соавт., 2003)

2. При кератинизации формируется липидный гидрофобный эпидермальный барьер, который не только защищает кожу от проникновения в нее вредных агентов, но и участвует в регуляции водного обмена: препятствует впитыванию воды при купании и высыханию кожи при нахождении в сухой жаркой среде. В последнем случае вода удерживается в роговом слое за счет осмотического давления, формирующегося при распаде филагрина.

3. Роговые чешуйки прочно прикреплены друг к другу и образуют непрерывный мощный механический барьер, а также барьер для многих вредных внешних факторов.

Эпидермальный барьер включает, таким образом, биохимический барьер, представленный липидами, кислотами, гидролазными ферментами; противомикробный барьер, обусловленный антимикробными пептидами врожденным иммунитетом; кератиноциты и корнеоциты; иммунологический барьер, представленный гуморальным и клеточным компонентами иммунной системы.

Нарушения кератинизации являются частыми признаками многих кожных заболеваний и проявляются гиперкератозами (избыточным ороговением), гипокератозами (недостаточным ороговением) и паракератозом. В последнем случае в эпидермисе отсутствует типичный роговой слой, вместо которого обнаруживаются плоские клетки, содержащие пикнотизированные ядра и остатки органелл. Паракератоз связан с нарушением биосинтеза белков кератинизации – филагринов [25, 26].

Таким образом, структура кожи как органа, входящего в систему общего покрова организма, соответствует обеспечению надежного и всеобъемлющего барьера по отношению к различным неблагоприятным факторам внешней среды. Это ее качество, несомненно, обеспечивается жестким контролем со стороны местной иммунной системы (КАЛТ), местной эндокринной системы (МЭЛ) и периферической, местной нервной системы. Эпидермис кожи является самой сложной разновидностью эпителиальной ткани. Эта сложность его строения обусловлена разнообразными функциями данной ткани. Функции будут подробно рассмотрены в других статьях. В этой статье авторы стремились сосредоточить внимание на самой важной, первоначально возникшей в филогенезе функции – барьерно-защитной. Эта функ-

ция с момента возникновения у древнего живого существа постепенно совершенствовалась по мере усложнения строения этого существа и расширения спектра действующих на организм неблагоприятных факторов, обогащалась все новыми и новыми механизмами ее реализации. В результате возникла сложная стройная местная морфо-нейроиммуноэндокринная система кожи, готовая защищать кожный покров и организм животного и человека от многих и различных по характеру вредных факторов внешней среды. Как будет показано в последующих публикациях, эта местная система тесно связана с центральными механизмами обеспечения гомеостаза организма.

Как установлено, роговой слой содержит жидкость, хоть и в незначительном количестве. Ее содержание имеет определенные константные величины, изменение которых весьма неблагоприятно отражается на барьерных функциях как самого рогового слоя, так и всего эпидермиса [23]. При этом состав жидкости постоянно изменяется за счет трансэпидермальной потери воды и притока в эпидермис воды из подлежащих микрососудов сосочкового слоя дермы. Для обеспечения поддержания в роговом слое постоянного количества воды в эпидермисе существует комплекс структур, называемых эпидермальными влагоудерживающими структурами кожи.

Трансэпидермальная потеря воды (ТЭПВ)

ТЭПВ – это отношение скорости испарения воды с поверхности кожи к средней скорости испарения воды в норме. Увеличение ТЭПВ свидетельствует о повышении проницаемости эпидермиса для воды. Любое повреждение рогового слоя ведет к повышению показателя ТЭПВ. ТЭПВ можно определять путем использования нескольких способов:

1. Метод измерения электропроводности кожи. Установлено, что чем выше содержание воды в коже, тем лучше она проводит электрический ток.

2. Спектроскопический метод – измерение величины отраженного света. Это дает возможность определять изменение окраски кожи в зависимости от степени расширения ее сосудов, что позволяет судить о начинающемся воспалении еще до появления клинических симптомов.

3. Измерение степени набухания корнеоцитов.

4. Определение скорости слущивания роговых чешуек путем подсчета количества чешуек, прилипающих к адгезивной пленке.

5. Определение скорости обновления эпидермиса. Для этого используются радиоактивные метки.

6. Исследование кожи *in vitro* с помощью иммунофлуоресцентных и биохимических методов. С их помощью идентифицированы различные типы липидов рогового слоя. Рентгеноструктурный анализ и электронная микроскопия также позволяют косвенно судить об изменении ТЭПВ наряду с возможностью наблюдать самые тонкие подробности строения кожи.

Кроме механизма биомеханической непроницаемости рогового слоя, влажность кожи поддерживают влагоудерживающие структуры [23].

Эпидермальные влагоудерживающие структуры кожи

1. Натуральный увлажняющий фактор (natural moisturizing factor, NMF). Это комплекс органических молекул на поверхности корнеоцитов, способный связывать воду. К нему относятся свободные аминокислоты (40%); пироглутамат натрия (12%); мочевины (7%); аммиак, креатинин и другие органические соединения (17%); магний (1,5%); калий (4%); кальций (1,5%); натрий (5%); молочная и лимонная кислоты, ионы хлорида и фосфата (12%). Нарушение их баланса влечет за собой изменение состава NMF и, как следствие, неспособность кожи удерживать влагу. От количества влаги, связанной с NMF, зависит и эластичность рогового слоя (рис. 6).

2. Эпидермальные межклеточные липиды (липидный барьер).

3. Себум (кожное сало).

4. Кератин. Кератин способен не только противостоять различным факторам внешней среды (механическим, физическим и другим), но и, набухая в воде, связывать и удерживать ее. Это связано со способностью его превращаться в коллоид [23]. Это одно из проявлений барьерно-защитной функции рогового слоя.

Роговой слой должен быть водонепроницаемым по двум причинам. Во-первых, в отличие от кожи водных животных, которая отделяет водную среду внутри организма от внешней водной среды, кожа наземных животных, к которым относится и человек, разделяет две разные среды – водную и воздушную. Поэтому кожа наземных животных должна защищать их от обезвоживания. Во-вторых, так как высыхание прежде всего грозит самой коже, которая находится на границе двух сред, роговой слой в первую очередь защищает ее [23].

Надежность барьера, защищающего организм от внешних воздействий, является непременным условием выживания. Особенно прочным кожный барьер должен быть в отношении воды (исключение составляет вода, необходимая для гидратации кератина в корнеоцитах). Его защитные свойства должны оставаться оптимальными даже при внезапном изменении внешних условий (например, температуры, pH, концентрации соли, относительной влажности и др. [23]).

При нарушении одной или нескольких влагоудерживающих структур (дефицит компонентов, структурные изменения и т. д.) уровень воды в роговом слое падает. Происходит нарушение его структуры, что влечет за собой и нарушение барьерных свойств. Это означает, что роговой слой

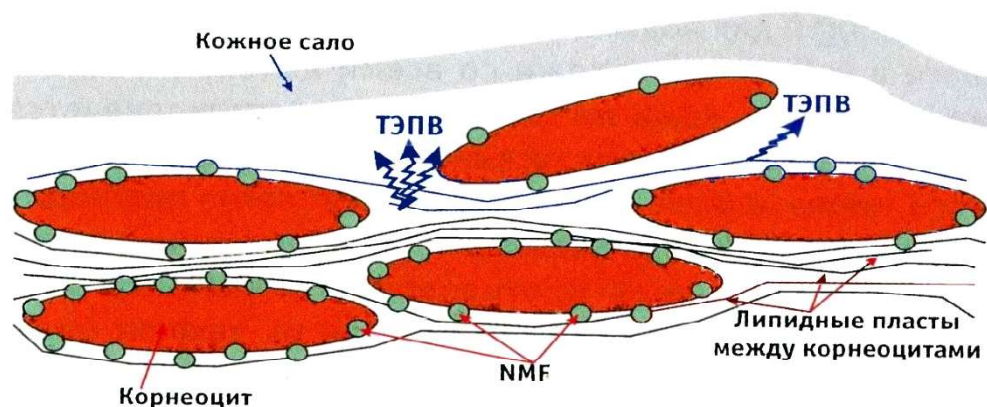


Рисунок 6 – Влагоудерживающие структуры рогового слоя (по А.А. Марголиной и Е.И. Эрнандес [24])

перестает быть непроницаемой преградой для воды, и ее испарение усиливается. Через нарушенный барьер могут легче проникать микроорганизмы, химические факторы агрессии, которые дополнительно поддерживают раздражение и воспаление кожи [23].

Заключение

В связи с вышесказанным кожа представляет собой многоступенчатую систему защиты от обезвоживания. В создании водонепроницаемого слоя участвует и гиподерма, состоящая из жировой ткани, которая сберегает влагу, содержащуюся в тканях тела, и дерма, в которой находятся молекулы, способные впитывать влагу подобно губке, в частности, гиалуроновая кислота. Далее вода почти беспрепятственно проходит через эпидермис до рогового слоя, который является последним барьером на пути испаряющейся влаги. В эпидермисе нет кровеносных сосудов, которые снабжали бы его влагой, поэтому его увлажненность зависит как от количества воды, поступающей из дермы, так и от скорости ее испарения через роговой слой. В самом роговом слое содержание воды очень низкое по сравнению с другими тканями – примерно 15%. При этом большая часть воды находится в корнеоцитах, в то время как в межклеточном пространстве, заполненном липидами, воды очень мало. Вода придает корнеоцитам эластичность и пластичность. Если испарение воды через роговой слой прекращается (например, если на коже находится полиэтиленовая пленка), то наблюдается набухание корнеоцитов вследствие гипергидратации рогового слоя. Если же испарение воды через роговой слой по каким-то причинам повышается, то эпидермис и роговой слой обезвоживаются, что приводит к дряблости кожи и снижению ее эластичности и пластичности.

Литература

1. Патология кожи : в 2 т. / В. Г. Акимов [и др.] ; под ред. В. Н. Мордовцева, Г. М. Цветковой. Москва : Медицина, 1992. Т. 1 : Общая патология кожи. – 334 с.
2. Нейроиммуноэндокринология кожи и молекулярные маркеры ее старения / И. О. Смирнова [и др.]. Санкт-Петербург : Деан, 2005. 288 с.
3. Langerhans cells utilize CD1a and langerin to efficiently present nonpeptide antigens to T cells / R. E. Hunger [et al.] // *J. Clin. Invest.* 2004 Mar. Vol. 113, N 5. P. 701–708.
4. Руководство по изучению кожного покрова млекопитающих / В. Е. Соколов [и др.]. Москва : Наука, 1988. 280 с.
5. Ярилин, А. А. Кожа и иммунная система / А. А. Ярилин // *Косметика и медицина.* 2021. № 2. С. 5–13.
6. Birbeck, M. S. An electron microscope study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo / M. S. Birbeck, A. S. Breathnach, J. D. Everal // *J. Invest. Dermatol.* 1961. Vol. 37, N 1. P. 51–64.
7. Графова, Г. Я. Цитоархитектоника эпидермиса и эпидермальные пролиферативные единицы / Г. Я. Графова // *Арх. анатомии.* 1982. Т. 82, № 4. С. 73–85.
8. Expression of neuropeptides on human epidermal Langerhans cells / V. Staniek [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1995. Vol. 378. P. 147–150.
9. Torii, H. The effect of neuropeptides/hormones of Langerhans cells / H. Torii, K. Tamaki, R. D. Granstein // *J. Dermatol. Sci.* 1999 May. Vol. 20, N 1. P. 21–28.
10. Expression of somatostatin on Langerhans cells / L. Misery [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1995. Vol. 378. P. 109–119.
11. Misery, L. Neuro-immuno-cutaneous system (NICS) / L. Misery // *Pathol. Biol. (Paris).* – 1996 Dec. Vol. 44, N 10. P. 867–874.
12. Catecholamines inhibit the antigen-presenting capability of epidermal Langerhans cells / K. Seiffert [et al.] // *J. Immunol.* 2002 Jun. Vol. 168, N 12. P. 6128–6135.
13. Langerhans cell expression of neuropeptide Y and YY / R. W. Lampert [et al.] // *Neuropeptides.* 2002 Aug. Vol. 36, N 4. P. 246–251.
14. Cutaneous neuromodulation: the proopiomelanocortin system / T. Luger [et al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* 1999 Oct. Vol. 885. P. xi–xiv.
15. Narisawa, Y. Immunohistochemical demonstration of the expression of neurofilament proteins in Merkel cells / Y. Narisawa, K. Hashimoto, H. Kohda // *Acta Derm. Venereol.* 1994 Nov. Vol. 74, N 6. P. 441–443.
16. Halata, Z. Friedrich Sigmund Merkel and his “Merkel cell”, morphology, development, and physiology: review and new results / Z. Halata, M. Grim, K. I. Bauman // *Anat. Rec. A. Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* 2003 Mar. Vol. 271, N 1. P. 225–239.
17. Tachibana, T. Recent progress in studies on Merkel cell biology / T. Tachibana, T. Nawa // *Anat. Sci. Int.* 2002 Mar. Vol. 77, N 1. P. 26–33.
18. Resident skin-specific gammadelta T cells provide local, nonredundant regulation of cutaneous inflammation / M. Girardi [et al.] // *J. Exp. Med.* 2002 Apr. Vol. 195, N 7. P. 855–867.
19. Lappin, M. B. The role of dendritic cells in cutaneous immunity / M. B. Lappin, I. Kimber, M. Narval // *Arch. Dermatol. Res.* 1996 Mar. Vol. 288, N 3. P. 109–121.
20. Early preferential stimulation of gammadelta T cells by TNF alpha / M. Lahn [et al.] // *J. Immunol.* 1998 Jun. Vol. 160, N 11. P. 5221–5230.
21. Odland, G. F. The lamellar granules of epidermis / G. F. Odland, K. Holbrook // *Curr. Probl. Dermatol.* 1981. Vol. 9. P. 29–49.
22. Соболевская, И. С. Влияние темновой депривации на морфологию ламеллярных телец и других клеточных компонентов кератиноцитов эпидермиса / И. С. Соболевская, О. Д. Мяделец, О. Б. Островская // *Вестні Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук.* 2021. Т. 18, № 1. С. 80–88.
23. Эрнандес, Е. И. Липидный барьер кожи и косметические средства / Е. И. Эрнандес, А. Марголина, А. Петрухина. 2-е изд. Москва : Кафедра, 2003. 339 с.
24. Orchestrated control of filaggrin-keratin scaffolds underpins

- cornification / D. Gutowska-Owsiak [et al.] // Cell. Death. Dis. 2018. Vol. 9, N 4. P. 412–422.
25. Candi, E. The cornified envelope: a model of cell death in the skin / E. Candi, R. Schmidt, G. Melino // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2005 Apr. Vol. 6, N 4. P. 328–340.
26. Intercellular and intracellular functions of ceramides and their metabolites in skin (review) / H. J. Cha [e. al.] // Int J. Mol. Med. 2016 Jul. Vol. 38, N 1. P. 16–22.
27. The microstructure of the stratum corneum lipid barrier: mid-infrared spectroscopic studies of hydrated ceramide: palmitic acid:cholesterol model systems / P. Garidel [et al.] // Biophys. Chem. 2010 Aug. Vol. 150, N 1/3. P. 144–156.
28. Lee, S. H. An update of the defensive barrier function of skin / S. H. Lee, S. K. Jeong, S. K. Ahn // Yonsei Med. J. 2006 Jun. Vol. 47, N 3. P. 293–306.
29. The importance of free fatty acid chain length for the skin barrier function in atopic eczema patients / J. van Smeden [et al.] // Exp. Dermatol. 2014 Jan. Vol. 23, N 1. P. 45–52.

Поступила 12.04.2022 г.
Принята в печать 10.10.2022 г.

References

1. Akimov VG, Albanova VI, Bogatyreva II, Getling ZM, Mordovtsev VN, Persina IS, i dr; Mordovtsev VN, Tsvetkova GM, red. Skin pathology: v 2 t. Moscow, RF: Meditsina; 1992. T 1: General skin pathology. 334 p. (In Russ.)
2. Smirnova I, Kvetnoy IM, Knyazkin IV, Danilov SI. Neuroimmunoendocrinology of skin and molecular markers of skin aging. St. Petersburg, RF: Dean; 2005. 288 p. (In Russ.)
3. Hunger RE, Sieling PA, Ochoa MT, Sugaya M, Burdick AE, Rea TH, et al. Langerhans cells utilize CD1a and langerin to efficiently present nonpeptide antigens to T cells. J Clin Invest. 2004 Mar;113(5):701-8. doi: 10.1172/JCI19655
4. Sokolov VE, Skurat LN, Stepanova LV, Sumina EB, Shayuadash SA. Guidelines for the Study of Mammalian Skin. Moscow, RF: Nauka; 1988. 280 p.
5. Yarilin AA. Skin and immune system. Kosmetika Meditsina. 2021;(2):5-13. (In Russ.)
6. Birbeck MS, Breathnach AS, Everal JD. An electron microscope study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo. J Invest Dermatol. 1961;37(1):51-64. doi: 10.1038/jid.1961.80
7. Grafova GYa. Epidermal cytoarchitectonics and epidermal proliferative units. Arkh Anatomii. 1982;82(4):73-85. (In Russ.)
8. Staniek V, Misery L, Dezutter-Dambuyant C, Claudy A, Schmitt D. Expression of neuropeptides on human epidermal Langerhans cells. Adv Exp Med Biol. 1995;378:147-50. doi: 10.1007/978-1-4615-1971-3_23
9. Torii H, Tamaki K, Granstein RD. The effect of neuropeptides/hormones of Langerhans cells. J Dermatol Sci. 1998 May;20(1):21-8. doi: 10.1016/s0923-1811(99)00004-3
10. Misery L, Gaudillière A, Claudy A, Schmitt D. Expression of somatostatin on Langerhans cells. Adv Exp Med Biol. 1995;378:109-10. doi: 10.1007/978-1-4615-1971-3_23
11. Misery L. Neuro-immuno-cutaneous system (NICS). Pathol Biol (Paris). 1996 Dec;44(10):867-74.
12. Seiffert K, Hosoi J, Torii H, Ozawa H, Ding W, Campton K, et al. Catecholamines ingibit the antigen-presenting capability of epidermal Langerhans cells. J Immunol. 2002 Jun;168(12):6128-35. doi: 10.4049/jimmunol.168.12.6128
13. Lambert RW, Campton K, Ding W, Ozawa H, Granstein RD. Langerhans cell expression of neuropeptide Y and YY. Neuropeptides. 2002 Aug;36(4):246-51. doi: 10.1016/s0143-4179(02)00020-3
14. Luger TA, Paus R, Slominski A, Lipton J. Cutaneous neuromodulation: the proopiomelanocortin system. Ann N Y Acad Sci. 1999 Oct;885:xi-xiv. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb08661.x
15. Narisawa Y, Hashimoto K, Kohda H. Immunohistochemical demonstration of the expression of neurofilament proteins in Merkel cells. Acta Derm Venereol. 1994 Nov;74(6):441-3. doi: 10.2340/0001555574441443
16. Halata Z, Grim M, Bauman KI. Friedrich Sigmund Merkel and his "Merkel cell", morphology, development, and physiology: review and new results. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2003 Mar;271(1):225-39. doi: 10.1002/ar.a.10029
17. Tacyibana T, Nawa T. Recent progress in studies on Merkel cell biology. Anat Sci Int. 2002 Mar;77(1):26-33. doi: 10.1046/j.0022-7722.2002.00008.x
18. Girardi M, Lewis J, Glusac E, Filler RB, Geng L, Hayday AC, et asl. Resident skin-specific gammadelta T cells provide local, nonredundant regulation of cutaneous inflammation. J Exp Med. 2002 Apr;195(7):855-67. doi: 10.1084/jem.20012000
19. Lappin MB, Kimber I, Narval M. The role of dendritic cells in cutaneous immunity. Arch Dermatol Res. 1996 Mar;288(3):109-21. doi: 10.1007/BF02505819
20. Lahn M, Kalataradi H, Mittelstadt P, Pflum E, Vollmer M, Cady C, et al. Early preferential stimulation of gammadelta T cells by TNF alpha. J Immunol. 1998 Jun;160(11):5221-30.
21. Odland GF, Holbrook K. The lamellar granules of epidermis. Curr Probl Dermatol. 1981;9:29-49. doi: 10.1159/000403343
22. Sobolevskaya IS, Myadelets OD, Ostrovskaya OB. Effect of dark deprivation on the morphology of lamellar bodies and other cellular components of epidermal keratinocytes. Vestsi Nats Akad Navuk Belarusi Ser Med Navuk. 2021;18(1):80-8. (In Russ.) doi: 10.29235/1814-6023-2021-18-1-80-88
23. Ernandes EI, Margolina A, Petrukhina A. Skin lipid barrier and cosmetics 2-e izd. Moscow, RF: Kafedra; 2003. 339 p. (In Russ.)
24. Gutowska-Owsiak D, de La Serna JB, Fritzsche M, Naeem A, Podobas EI, Leeming M, et al. Orchestrated control of filaggrin-keratin scaffolds underpins cornification. Cell Death Dis. 2018;9(4):412-22.
25. Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. Nat Rev Mol Cell Biol. 2005 Apr;6(4):328-40. doi: 10.1038/nrm1619
26. Cha HJ, He C, Zhao H, Dong Y, An I-S, An S. Intercellular and intracellular functions of ceramides and their metabolites in skin (review). Int J Mol Med. 2016 Jul;38(1):16-22. doi: 10.3892/ijmm.2016.2600
27. Garidel P, Fölting B, Schaller I, Kerth A. The microstructure of the stratum corneum lipid barrier: mid-infrared spectroscopic studies of hydrated ceramide: palmitic acid:cholesterol model systems. Biophys Chem. 2010 Aug;150(1-3):144-56. doi: 10.1016/j.bpc.2010.03.008

28. Lee SH, Jeong SK, Ahn SK. An update of the defensive barrier function of skin. *Yonsei Med J.* 2006 Jun;47(3):293-306. doi: 10.3349/ymj.2006.47.3.293
29. van Smeden J, Janssens M, Kaye ECJ, Caspers PJ, Lavrijsen AP, Vreeken RJ, et al. The importance of free fatty acid chain length for the skin barrier function in atopic eczema patients. *Exp Dermatol.* 2014 Jan;23(1):45-52. doi: 10.1111/exd.12293

Submitted 12.04.2022

Accepted 10.10.2022

Сведения об авторах:

М.О. Мяделец – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

E-mail: maryann_moon@mail.ru – Мяделец Марианна Олеговна;

В.О. Мяделец – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

О.Д. Мяделец – д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

M.A. Miadzelets – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology & Cosmetology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

E-mail: maryann_moon@mail.ru – Maryiana A. Miadzelets;

V.A. Miadzelets – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology & Cosmetology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

A.D. Miadzelets – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.