

# Роль сфинголипидов в старении кожи

КАНДАЛОВА О.В.<sup>1</sup>, КАНДАЛОВА А.Н.<sup>1</sup>, МАРТЫНОВА Е.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»,  
кафедра кожных и венерических болезней

<sup>2</sup> — ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН

Актуальность изучения обмена сфинголипидов кожи определяется их ролью в поддержании структурной и функциональной организации эпидермиса и дермы. Для нормальной защитной функции кожи необходимо оптимальное соотношение керамидов, холестерина и жирных кислот в роговом слое эпидермиса. Среди керамидов наиболее важными являются производные сфингозина и омега-гидрокси-жирных кислот. В настоящее время обнаружено 9 классов керамидов в эпидермисе кожи человека. Изменение состава комплексных сфинголипидов кожи лежит в основе патогенеза атопического дерматита, псориаза и большой группы болезней накопления (сфинголипидозов: болезни Гуше, Ньюмана–Пинка, синдрома Сьёгрена и т.д.), при которых имеются выраженные изменения кожного покрова и внутренних органов. Проблема метаболизма сфинголипидов активно изучается за рубежом, о чем свидетельствуют публикации в ведущих научных журналах, но в нашей стране ей не уделяется внимания. Изучение биохимических основ, приводящих к нарушению липидного состава клеток кожи и липидного экстраклеточного матрикса рогового слоя, позволяет не только понять патогенез заболевания, но и подобрать состав лечебных препаратов на основе комплексных сфинголипидов и ряда ферментов их метаболизма. Наиболее важным выводом, который происходит из анализа приведенного материала, является обнаружение сходных биохимических изменений, происходящих в коже при старении и при заболеваниях, сопровождающихся нарушением обмена сфинголипидов. Мы полагаем, что преждевременное старение кожи связано с неправильной работой ферментов синтеза комплексных сфинголипидов и транспортных белков, переносящих их к роговому слою. Можно предложить новый подход к созданию препаратов на основе сфинголипидов, которые восстанавливают гидратацию эпидермиса и тонус дермы.

**Ключевые слова:** кожа, старение, керамиды, сфинголипиды, апоптоз

## Список сокращений:

Fas/Apo-1 — рецептор сигнального пути апоптоза;  
Cer — керамид;  
C2-Cer — N-ацетил-сфингозин;  
ECM — экстраклеточный матрикс;  
Fas-L — лиганд Fas-рецептора;  
GalCer — галактозилцерамиды;  
GPI — гликозилфосфатидилинозит;  
GSL — гликосфинголипиды;  
IFN- $\gamma$  —  $\gamma$ -интерферон;  
IL — интерлейкины;  
LacCer — лактозилцерамид;  
MAPK — митогенактивированная протеин киназа;  
PC — фосфорилхолин;  
PI — фосфатидилинозит;  
PKC- протеинкиназа C;  
PLC — фосфолипаза C;  
R — рецептор;  
SM — сфингомиелин;  
SMase — сфингомиелиназа;  
Spho — сфингозин;  
Sph-1-P — сфингозин-1-фосфат;  
Spha — сфинганин (дигидросфингозин);  
Spha-1-P — сфинганин-1-фосфат;  
TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухолей  $\alpha$ ;  
УФ — ультрафиолет.

## Введение

Актуальность изучения биохимических основ заболеваний кожи и, в частности, особенностей обмена сфинголипидов кожи, диктуется несколькими причинами. Во-первых, комплексные сфинголипиды составляют основу экстраклеточного липидного матрикса, организующего защитный слой, препятствующий неконтролируемой потере воды через кожу. Во-вторых, обнаружено, что многие заболевания кожи сопровождаются изменением состава сфинголипидов рогового слоя, что вызвано нарушением работы ферментов или белков — переносчиков липидов. Интенсивность проявления нарушений зависит от экспрессии тех или иных аллелей генов ферментов и гомозиготности или гетерозиготности генов [62]. В-третьих, сфинголипиды хорошо проникают через кожный покров, что позволяет создавать и использовать лечебные мази на основе комплексных сфинголипидов.

Другой немаловажный аспект проблемы метаболизма сфинголипидов кожи — это проблема старения, как всего организма, так и старения кожи. Косметические фирмы разрабатывают новые препараты для поддержания физиологического состояния кожи, которое соответствовало бы молодому возрасту. Для создания таких препаратов требуется понимание основ физиологических и биохимических процессов, происходящих в коже в нормальном и патологическом состоянии и их изменение с возрастом.

Старение касается не только кожи, но и её производных, то.е. волос и ногтей. При этом различают истинное старение и искусственное. Истинное старение наступает в

результате биохимических изменений, которые определяют функциональные изменения кожи с течением времени. Фотостарение происходит при длительном избыточном воздействии на кожу ультрафиолетового (УФ) излучения. При истинном старении кожи происходит изменение состава и соотношения основных липидных компонентов. Особенно значительные изменения происходят в составе комплексных сфинголипидов, которые выполняют основные структурные и сигнальные функции в коже. Снижается уровень эссенциальных жирных кислот в коже (линолевая и эйкозеновая), как свободных, так и в составе комплексных липидов.

Проблема патологии кожи тесно связана с понятием запрограммированной гибели клеток или апоптоза [1]. Апоптоз кератиноцитов лежит в основе потери клеточной массы эпидермиса и его истончения, но блокирование программы гибели клеток приводит к гиперкератозу и новообразованиям. Посредниками передачи сигналов от рецепторов апоптоза на мембранах клеток являются сфинголипиды — церамид, сфингозин и их фосфаты. Сфинголипиды, входящие в состав современных дерматологических препаратов, способны регулировать не только метаболизм липидов кожи, но и активность сигнальных путей апоптоза клеток кожи [15, 34].

При заболеваниях кожи наиболее тесно переплетаются проблемы метаболизма сфинголипидов и апоптоза. Так, при псориазе сухость и воспаление кожи связаны со снижением скорости синтеза церамидов, истончением экстраклеточного липидного матрикса, а также ускорением гибели кератиноцитов за счёт апоптоза [13]. При атопическом дерматите нарушен синтез сфинголипидов, активность ферментов их метаболизма [42], а также нарушены сигнальные пути апоптоза в кератиноцитах и фибробластах. Противоположная ситуация возникает при ихтиозе, когда дефект белка ABC-A12 — липидного транспортера, а также блокирование нормальной программы гибели клеток, приводят к кератинизации кожи [69].

Изменение состава комплексных сфинголипидов кожи лежит в основе патогенеза более 40 нозологий, которые называются болезнями накопления (или сфинголипидозами: болезни Фабри [51], Гуже, Ньюмана—Пинка, синдрома Сьёгрена [57] и т.д.), при которых имеются выраженные изменения кожного покрова и внутренних органов.

Наследственная аутосомно-доминантная патология — эпидермолигический гиперкератоз, проявляется у гомозигот, обусловлена отсутствием кератинов K1 и K10, нарушением нефилламентной сети в дифференцирующихся эпидермальных клетках. Одновременно обнаружено множество нарушений в метаболизме и синтезе комплексных сфинголипидов рогового слоя эпидермиса.

Таким образом, углублённое изучение метаболизма сфинголипидов кожи является перспективным направлением современной дерматологии.

## 1. Строение кожи и её липидный состав

Кожа — это самый большой орган человека площадью 1,5–2,0 м<sup>2</sup>, выполняет барьерную, структурную, пластическую, терморегуляторную, выделительную, дыхательную и рецепторную функции [38, 41]. Кожа состоит из эпидермиса, дермы и подкожной жировой клетчатки (гиподермы). Морфологически эпидермис представляет со-

бой многослойный ороговевающий эпителий. Кератиноциты формируют два принципиально различных слоя — базальный, или ростовой слой живых клеток, плотно прилегающий друг к другу и контактирующий с помощью десмосом, а также наружный (роговой) слой отмирающих клеток, которые окружаются липидными ламеллами, цементирующими их и определяющими барьерную функцию кожи.

В клетках базального эпидермиса и в фибробластах дермы церамиды идентифицированы во многих компартментах клетки: в плазматической мембране, ядерном кармане, эндоплазматическом ретикулуме, комплексе Гольджи. Наибольшее накопление церамидов обнаружено в митохондриях и во внутренней ядерной мембране. В клетках наружного слоя эпидермиса церамиды локализуются в ламеллярных тельцах, *trans*-Гольджи сети, а также секретируются в межклеточное пространство, создавая экстраклеточный липидный матрикс [64].

Роговой слой (*Stratum corneum*) эпидермиса содержит три класса липидов — церамиды, холестерин и свободные жирные кислоты с очень длинной алифатической цепью, а также минорные компоненты, в том числе, эфиры холестерина. Соотношение церамидов, холестерина и жирных кислот в норме составляет 2:1:0,75 [24, 30]. Основная функция липидов рогового слоя — это создание защитного барьера, препятствующего неконтролируемой потере воды, а также поддерживающего эластичность кожи. Липиды располагаются в виде экстраклеточных липидных ламелл, которые составляют множество доменов, встроенных в межклеточное пространство рогового слоя. Домены имеют орторомбическую или гексагональную форму, что зависит от соотношения основных липидных компонентов экстраклеточного липидного матрикса. Липидные домены существуют в виде двух кристаллических ламеллярных фаз — длинной (13 нм) и короткой (6 нм) [20]. Церамиды поддерживают длинную фазу, они хорошо смешиваются с холестерином. Свободные жирные кислоты образуют короткую фазу и вызывают переходы от гексагональной к орторомбической фазе. Эпидермис практически непроницаем для воды и водных растворов, но проницаем для липидов и жирорастворимых веществ. Физическое распределение липидных доменов в экстраклеточном липидном матриксе рогового слоя определяет проницаемость кожи для воды.

Эпидермис отделяется от дермы базальной мембраной, состоящей из волокон коллагена и эластина [16]. Нити коллагена располагаются в виде сети, при движении свободная длина молекул и плотность этой сети определяют появление морщин при многократно повторяющемся действии. С возрастом свободная длина коллагеновых волокон уменьшается, снижается плотность коллагеновой сети, что обуславливает неспособность кожи вернуться к первоначальному состоянию [5]. На кератиноцитах, фибробластах и эндотелиальных клетках есть рецепторы для коллагена 1-го типа ( $\alpha 2\beta 1$  интегрины), от которых зависит прикрепление клеток к коллагену. Функцией  $\alpha 2\beta 1$  интегринов является нормальная организация экстраклеточного матрикса (ЕСМ) при заживлении ран кожи, повышение уровня васкуляризации гранулем за счёт образования новых сосудов.

Дерма состоит из рыхлой соединительной ткани, в которой расположены волосные фолликулы, сальные и по-

товые железы, далее подкожно-жировая клетчатка и соединительная ткань. Дерма определяет эластичность кожи, ответ на растяжение. Основные клетки дермы — фибробласты, синтезируют внеклеточный матрикс. Внеклеточный матрикс состоит из фибриллярной части, то есть волокон коллагена, ретикулина и эластина, создающих каркас кожи, а также аморфных компонентов, напоминающих по своей структуре гель. В состав аморфных компонентов входят полисахариды, протеогликаны. Полисахариды заполняют всё промежуток между соединительнотканными волокнами и клетками, обеспечивают каналы для внутритканевого транспорта питательных веществ, а также создают каркас кожи изнутри. Эти вещества легко вступают в химические реакции с внешними компонентами, содержащимися в кремах, мазях и т.д., что позволяет поддерживать состав этих сахаридов в нормальном соотношении. Состояние дермы, то есть целостность коллагеновых волокон, нормальное содержание воды в полисахаридном геле и т.д., определяет состояние эпидермиса и здоровый вид кожи. Перициты покрывают поверхность микровезикул, увлажняющих кожу. На поверхности этих клеток есть ганглиозиды 3G5, относящиеся к ди-сиалоганглиозидам, которые осуществляют рецепторную функцию. Ганглиозиды регулируют передачу сигналов в клетке [33].

Дерма и подкожная жировая клетчатка снабжаются питательными веществами через кровеносную систему. Их состояние зависит от общего состояния организма, особенности обмена веществ и наличия тех или иных заболеваний у человека. Подкожная жировая клетчатка ответственна, прежде всего, за терморегуляцию. Другой важной функцией является механическая, т.е. создание опоры для наружных слоев кожи. Чем более выражен этот слой, тем меньше складок и морщин у человека. Подкожная жировая клетчатка является депо жирорастворимых витаминов А, Е, К и F [46].

Ряд заболеваний кожи, а также процесс старения связаны именно с изменениями состава керамидов в липидном компоненте рогового слоя эпидермиса кожи [23].

## 2. Сфинголипиды кожи

### 2.1. Характеристика сфинголипидов

Сфинголипиды — это отдельный класс молекул, включающий в себя более трёх тысяч наименований, имеющих общее структурное основание — *сфингозин* (D-erythro-1,3-dihydroxy,2-amino-octadec-4-ene-1,3-diol). Простые сфинголипиды — керамид, фитосфингозин, сфингозин, сфинганин, их фосфаты, являются регуляторными молекулами и вторичными мессенджерами, передающими сигналы в клетках, а также определяют функциональную активность клеток в норме и при патологии. Сфинголипиды обнаружены во всех типах клеток, поддерживают структуру и функциональную активность плазматической мембраны, ядра и всех органелл. Одна из важных функций сфинголипидов — это участие в ответе клетки на стресс.

Структура сфинголипидов, т.е. длина алкильной цепи, положение и количество двойных связей и гидроксильных групп и т.д., определяет их участие в физиологических процессах. В настоящее время создана и продолжает пополняться новыми данными так называемая липидная

карта, призванная унифицировать все имеющиеся знания в области сфинголипидов. Согласно этой схеме, число гидроксильных групп имеет буквенные обозначения: одна гидроксильная группа обозначается как d; di-2; t-3 и т.д. Далее следует число молекул углерода в жирной кислоте и количество двойных связей: например, сфингозин обозначается как d18:1, сфинганин — d18:0, фитосфингозин — t18:0.

К подклассу сфинголипидов, называемых фосфосфинголипидами, относятся, в частности, фосфаты сфингозина, сфинганина, церамида, а также сфингомиелин, лизосфингомиелин (или сфингозилфосфохолин), церамидфосфоэтанолламин и т.д.

Все комплексные сфинголипиды можно отнести к сфингогликоконъюгатам, в основании которых имеется керамид, соединённый амидной связью с различными головными группами, дающими названия комплексным сфинголипидам; это сфингомиелины, ганглиозиды, цереброзиды, сульфатиды и т.д. Длина цепи жирной кислоты в составе комплексных керамидов обычно колеблется от 14 до 36 атомов углерода. Это могут быть как насыщенные жирные кислоты, так и полиненасыщенные, в которые встраиваются (или отсутствуют) гидроксильные группы в  $\alpha$  или  $\omega$  атоме углерода. Такие молекулы имеют обозначения, включающие характеристику простого сфинголипида и жирной кислоты: например, N-пальмитоилсфингозин обозначается как d18:0/16:0.

Сфингозин, сфинганин, керамид синтезируются *de novo* в эндоплазматическом ретикулуме, а сфингомиелин и комплексные сфинголипиды синтезируются *de novo* в комплексе Гольджи. Затем сфинголипиды поступают в различные части клетки, в том числе в плазматическую мембрану клеток, восстанавливая, таким образом, нормальный состав и соотношение комплексных сфинголипидов клетки. Все эти процессы приводят к обновлению сфинголипидного состава кожи и приближению его к нормальной молодой коже.

Церамиды относятся к классу сфинголипидов и представляют собой длинноцепочечные жирные кислоты с углеродной цепью от C6 до C18. Церамид (N-Acyl-Sphingosine), образованный при синтезе *de novo*, является ключевой молекулой при образовании новых комплексных сфинголипидов (сфингофосфолипидов, сфингогликолипидов, ганглиозидов и т.д.), которые осуществляют многочисленные структурные и сигнальные функции в клетке. Наличие двух непредельных жирных кислот в молекуле церамида приводит к более выраженному биологическому действию.

В одной клетке есть несколько разных керамидов, специфичных для отдельных частей клетки, а также керамиды, которые образуются из сфингомиелина (SM), гидролиз которого катализируется сфингомиелиназой (SMase). Церамид, образованный в результате активации сфингомиелинового цикла (т.е. гидролиза SM плазматической мембраны под действием SMase, что приводит к появлению биологически-активных молекул), является вторичным мессенджером сигнальных путей рецепторов апоптоза [4, 7].

В настоящее время обнаружены изоформы сфингомиелиназы, различающихся оптимумом pH, локализацией в клетке и катионной зависимостью [42]. Сфингомиелиназы активны в лизосомах, цитозоле, митохондриях, плазматической мембране, ядре и ядерном матриксе в комп-

лексе Гольджи и эндоплазматическом ретикулуме. При активации SMase в липидных рафтах продукты гидролиза SM и комплексных сфинголипидов мембраны поступают в лизосомы. Церамид (Cer), полученный в результате гидролиза SM, активирует собственные сигнальные пути, а также может давать начало сфингозину (Spho), который также образует свои сигнальные пути.

В клетке есть несколько сфингомиелинов, которые отличаются строением боковых цепей. Содержание SM в плазматической мембране клеток людей составляет до 10% всех липидов. Резкое изменение липидного состава мембраны при инициации сфингомиелинового цикла регулирует активность фосфолипазы (PL) C-81 [Matecki et al., 1997].

3-Гидроксильные группы и 4,5-транс-двойные связи SM требуются для изменения мембранной асимметрии плазматической мембраны и перемещению галактозилцерамидов (GalCer). SM регулирует распределение GalCer в мембране, который в норме расположен преимущественно во внутреннем бислое. Это действие SM специфично только для GalCer, так как расположенный там же димиритоил-фосфорилэтанолламин (PE) не изменяет свой локализации [49].

Экстраклеточные ферменты — глюкозидаза и эстераза, участвуют в формировании ECM.  $\beta$ -Глюкоцереброзидаза активируется  $\beta$ -Gal Cer-ом, участвует в формировании липидного защитного слоя [25]. Этот фермент расщепляет глюкозидные связи в гликоконъюгатах, при этом высвобождается остаток углевода с единицей глюкозы, который в дальнейшем расщепляется эстеразой [55].

В норме повышенная трансдермальная потеря воды активирует синтез комплексных сфинголипидов за счёт повышения активности фермента серин-пальмитоилтрансферазы и его двух субъединиц — LCB1, LCB2 [59].

Ферментативные реакции, катализирующие гидролиз сфинголипидов, глюкозилцерамидов и сфингомиелина, играют важную роль в поддержании нормального состояния кожи и в развитии её патологии [36].

Комплексные сфинголипиды входят в состав клеточных мембран и обладают высокой биологической активностью, они стабилизируют клеточные мембраны керати-

ноцитов, влияют на состав белков, выполняют функции якоря для многих гликопротеинов плазматической мембраны клеток, участвует в процессах клеточного узнавания, регуляции роста и дифференцировки клеток кожи [58]. Комплексные сфинголипиды, в частности, ганглиозиды, могут служить рецепторами гормонов, токсинов, факторов роста, они также проявляют иммуномодулирующие свойства и регулируют приток лимфоцитов и нейтрофилов в дерму [17]. Ганглиозид GD3 является асиалопротеиновым рецептором в плазматической мембране, эндосомах, комплексе Гольджи. При связывании рецепторов GD3 быстро транслоцируется в митохондрии за счёт везикулярного транспорта, где вызывает потерю митохондриального мембранного потенциала дельта психио. Гликоцилинголипиды оказывают не только регуляторную роль в плане поддержания структурной функции кожи, но также регулируют межклеточные взаимодействия в коже. C8-Ластозилцерамид (C8-LacCer) обуславливает формирование сфинголипид-обогащённых доменов в фибробластах и повышенное содержание  $\beta$ -1-интегрин в этих рафтах. Это регулирует активность цитоскелета фибробластов, процессы эндоцитоза, клеточного движения и межклеточного взаимодействия [58].

Любое внешнее воздействие обуславливает изменение структурной организации липидов плазматической мембраны клеток, что отражается на барьерной функции кожи. Мембранные микродомены, сформированные латеральной ассоциацией сфинголипидов и холестерина во внешнем бислое плазматической мембраны, которые содержат сигнальные молекулы, называются рафтами. В клетках кожи человека рафты принимают непосредственное участие в мембранном движении, передаче сигналов в клетке, внутриклеточном перемещении транспортёров, в убиквитинзависимом эндоцитозе. В плазматической мембране имеется эквивалентное соотношение фосфолипид-обогащённых доменов в жидкокристаллической фазе и рафтов. Основными сфинголипидами рафтов считаются дипальмитоил-фосфатидилхолин (PC), N-памитоил-4,5-дигидросфингомиелин (SM), 3-дезоксис-SM, 1-алкил-2-амидо-PC [49].

Таблица

Состав липидов рогового слоя кожи человека

Классы липидов	Названия	Состав	Химическая формула
Церамиды	Церамид-1		
	Церамид-2		N-ацил-сфингозин
	Церамид-3		N-ацил-4-ОН-сфинганин
	Церамид-4	Смесь	N-( $\omega$ -ОН-ацил)-ацил-6-ОН-сфингозин и N-( $\alpha$ -ОН-ацил)-сфингозин
	Церамид-5	Смесь	N-(2-ОН-ацил)-сфингозин и N-ацил-6-ОН)-сфингозин
	Церамид-6		N-(2-ОН-ацил)-4-ОН-сфинганин
	Церамид-7		N-(2-ОН-ацил)-6-ОН-сфингозин
	Церамид-8		N-ацил-сфингозин
	Церамид-9		N-ацил-сфингозин
Холестерин			
Свободные жирные кислоты			
Эфиры холестерина			

Примечание. \*ОН — гидроксильный остаток

Если в микродоменах холестерин и сфинголипиды связаны с олигомеризованными молекулами кавеолина, такие образования называются кавеолами. При перемещении к плазматической мембране около 15 мономерных кавеолинов собираются в мультимолекулярный гомо-олигомерный комплекс. Связывание этого комплекса с плазматической мембраной и липидами обуславливает формирование кавеол.

## 2.2. Состав сфинголипидов кожи человека

Роговой эпителий — это край кожи, который состоит из корнеоцитов, окружённых липидными доменами. Основные липиды рогового слоя — церамиды, холестерин и свободные жирные кислоты (сЖК) (таблица), формируют две фазы — кристаллическую и ламеллярную. Холестерин и сульфат холестерина повышают дисперсию церамидных доменов и регулируют плотность липидного матрикса. ЖК преимущественно смешиваются с церамидами, но не с холестерином. Эфир олеат холестерина не смешивается с другими липидными компонентами рогового слоя [52].

Церамиды 4-й и 5-й групп — это смесь нескольких типов молекул [65]. Церамиды на основе омега-гидрокси ( $\omega$ -ОН) жирных кислот, которые локализуются в ЭКЛМ, связаны или с белками, или с эфирами линоленовой кислоты.

Кроме постоянно определяемых молекул также выявлено большое число минорных церамидов. Всего в роговом слое эпидермиса обнаружено более 90 молекул церамидов, в том числе:

- омега-(О-линолеил)-триакоктаноил сфингозин;
- HO-, N-сфингозин, или N-гликозилсфингозин;
- омега-(О-линолеил)-церамид;
- омега-(О-линолеил)-гликозилцерамид;
- омега-(О-араходоноил)-гликозилцерамид;
- омега-(О-араходоноил)-церамид;
- омега-(О-9,10,13-тригидрокси-11-октадеценил)-церамид;
- омега-(О-15-гидрокси-11,12-оксидо-5,8,13-эйкозатриеноил)-церамид;
- омега-(О-гамма-линолеил)-церамид.

Минорные компоненты липидов рогового слоя представлены сульфатами холестерина, задачей которых является разделение фаз в кристаллических доменах [8]. Все липиды делятся на полярные и неполярные, в норме эфиры холестерина составляют 13—14% общей массы полярных липидов кожи. Среди эфиров холестерина 45% приходится на олеат холестерина. Значение минорных компонентов липидов рогового слоя эпидермиса показано на примере ткани келоидных рубцов, в которых уровень эфиров холестерина снижен на 67% от нормы.

При физико-химических исследованиях поведения липидных смесей показано, что смесь, содержащая холестерин и церамиды, идентичные церамидам кожи человека, формирует ламеллярную фазу (длительная периодическая фаза) толщиной около 13 нм. Добавление жирных кислот в эту смесь способствует формированию ламеллярной фазы толщиной до 6 нм (короткая периодическая фаза), а также вызывает формирование кластеров липидов в жидкой фазе. При замещении церамидов кожи человека синтетическими церамидами (Сег-линолеатом, Сег-олеатом, Сег-стеаратом), не было формирования длительной периодической фазы и не было жидкой фазы. Церамиды человека формируют жидкую фазу преимущественно в присутствии Сег-линолеата. В смеси холестерина и церамидов кожи человека длительная

периодическая фаза наблюдалась преимущественно при наличии Сег-олеата. Эти данные указывают на физико-химические особенности поведения смеси липидов в составе кремов, что необходимо учитывать при разработке рецептуры и условий хранения крема при его использовании [8].

Сфингомиелин относится к сфингофосфолипидам. В коже обнаружен уникальный набор комплексных сфингофосфолипидов и церамидов, который отличается от других тканей. Основные сфингофосфолипиды *дермы*:

- церамид-фосфорилэтаноламин -1;
- церамид-фосфорилэтаноламин -2;
- церамид-фосфорилинозитол -1;
- церамид-фосфорилинозитол -2;
- церамид-фосфорилманнозил -1.

## 2.3. Жирнокислотный состав кожи человека

В липидном матриксе рогового слоя эпидермиса человека длинноцепочечные жирные кислоты с насыщенными связями препятствуют сегрегации углеводных цепей церамидов.

Функции жирных кислот кожи:

- сохранение водно-жирового баланса;
- питание кожи и поддержание энергетического баланса;
- заживление ран и регенерация клеток;
- регуляция обмена веществ в тканях кожи.

Среди липидов кожи обнаружено множество жирных кислот с очень длинной алифатической цепью, которые являются также составной частью церамидов. Среди активных компонентов также присутствует линолевая кислота, которая является эссенциальной, т.е. незаменимой жирной кислотой, синтез которой не может происходить в организме человека и, следовательно, требуется её поступление экзогенным путём. Кроме обнаружения в свободном виде в коже человека, линолевая кислота также является составной частью фосфолипидов и триглицеридов кожи. Линолевая кислота входит составной частью в 1-(3'-О-ацил)- $\beta$ -гликозил-N-дигидрокси-пентатриакоктаноил сфингозина, который присутствует в нормальной коже людей и выполняет структурную функцию.

Линолевая и  $\gamma$ -линоленовая кислоты играют уникальную роль по поддержанию и формированию водонепроницаемого барьера кожи. Именно комплексные липиды и жирные кислоты, присутствующие в эпидермисе, формируют основу для барьера, предохраняющего кожу от проникновения растворимых токсических веществ.

## 3. Старение кожи

### 3.1. Современные представления о механизмах старения кожи

Старение кожи — это продолжительный и комплексный процесс, обусловленный метаболическими изменениями в эпидермисе, дерме и подкожно-жировой клетчатке. В основе старения кожи лежит потеря значительной части клеточной массы эпидермиса и дермы за счёт повышенной гибели клеток и сниженной скорости их восстановления. Для всего организма характерна потеря массы функционально-активных клеток с течением времени, по соотношению числа делящихся клеток к неделящимся можно установить возраст человека. Изменения кожи при старении относятся к структурным, функциональным и метаболическим.

Структурные изменения кожи при старении:

- сухость кожного покрова;
- повышенная ломкость волос и ногтей;
- образование складок и морщин;
- дряблость и обвисание;
- появление доброкачественных и злокачественных новообразований.

Функциональные изменения кожи при старении:

- снижение барьерной функции;
- дегидратация;
- снижение потенциала к восстановлению клеточной массы;
- изменение строения и состава коллагена;
- изменение строения и состава гликозаминогликанов и протеогликанов [66];
- снижение иммунологической защиты кожного покрова;
- нарушение терморегуляции.

Физические, химические и биохимические факторы ускоряют старение кожи за счёт активации микровоспалительных процессов, нарушения баланса макромолекул в дерме, снижения эластичности кожных покровов [28]. К молекулярным теориям старения кожи можно отнести свободнорадикальную теорию, согласно которой с возрастом происходит накопление свободных радикалов и перекисей, снижается уровень ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы) [68]. Активность каталазы существенно повышается в эпидермисе, но меньше — в дерме. Снижается концентрация  $\alpha$ -токоферолла и витамина С [56]. Все стрессорные воздействия влияют на кожу посредством стрессзависимых сигнальных путей от рецепторов на плазматической мембране клетки до ядра. Одним из звеньев этой цепочки являются митоген-активированные киназы (МАРК), которые принимают непосредственное участие в процессах старения [15]. Снижение активности МАРК показано в фибробластах стареющей кожи.

Согласно теории активации генов старения они экспрессируются во всех тканях, но уровень их активности различается. Продолжительность жизни клетки определяется теломерами — сегментами ДНК, на которых расположен участок, связывающий считывающую машину при копировании ДНК. При каждом делении хромосома становится короче на этот сегмент, когда укорочение достигает критической длины, дальнейшее деление клетки становится невозможным. Бессмертие клетки достигается тем, что этот участок постоянно восстанавливается с помощью фермента теломеразы. Если внести этот фермент в нормальные стареющие фибробласты кожи, то их внешний вид полностью восстанавливается [26]. Наиболее современный и перспективный способ определения реального возраста — это измерение длины теломеры, что позволяет определять возраст с точностью до года.

Митохондриальная теория старения предполагает накопление повреждений в митохондриях и митохондриальной ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота). Митохондриальная ДНК вообще играет существенную роль в развитии дегенеративных заболеваний.

Одна из теорий старения говорит о том, что изменения, происходящие с возрастом, приводят к поломке иммунитета. Клетки иммунной системы, в норме отвечающие за гибель опухолевых клеток или поражённых вирусом, начинают распознавать нормальные клетки своего

собственного организма и убивать их. В некоторых случаях иммунные клетки начинают синтезировать определённый класс гликопротеинов, так называемые антитела, которые связываются с собственными клетками организма. На эти антитела реагируют белки системы комплемента, образуются иммунные комплексы, что приводит к гибели нормальных клеток. Этот аутоиммунный процесс наблюдается в стареющей коже.

Исходя из вышеприведённых данных, можно предположить, что для предотвращения старения кожи можно использовать местные и общие воздействия. Местные воздействия направлены на поддержания водно-жирового баланса кожи, поддержания и восстановления питания кожи, а также способствуют защите от неблагоприятного воздействия окружающей среды. Внутренние воздействия направлены на компенсацию витаминно-минерального дефицита, нормализации обмена веществ.

### 3.2. Биохимические изменения в коже при старении

Метаболические изменения, происходящие в коже с возрастом, касаются всех классов молекул. Например, в стареющей коже резко повышается диффузионный барьер для глюкозы между дермой и подкожно-жировой клетчаткой, что повышает чувствительность всех отделов кожи на изменение концентрации глюкозы в крови [6].

Гликозаминогликаны и протеогликаны отвечают за изменения гидратации и упругости кожи, они претерпевают существенные изменения с возрастом. Это касается изменения синтеза фибробластами человека малых лейцин-обогащённых протеогликанов, ответственных за клеточную регуляцию. С возрастом снижается пропорция хондроитинсульфата версикана и повышается пропорция дерматансульфата декорина, уменьшается длина декорина и появляется много его разновидностей, не свойственных молодой коже. Поскольку декорин имеет отношение к фибрилlogenезу и определяет диаметр фибрилл, изменение его молекулярного состава оказывает влияние на эластичность кожи [11]. Изменяется секреция гиалуроновой кислоты. Концентрация декорина и бигликана в люминальном слое стареющей кожи резко снижена [66].

Естественное старение кожи сопровождается снижением уровня проколлагена I-го типа и небольшим повышением уровня матриксных протеиназ (ММР), отвечающих за деградацию коллагена. То есть при старении нарушается баланс между синтезом и распадом, что ведёт к дефициту коллагена [16]. Старение загорелой кожи, в отличие от естественного состояния, сопровождается повышением уровня проколлагена  $\alpha$ -1 и повышением уровня ММР в несколько раз выше нормы, что отличает этот тип кожи от незагорелой, при которой синтез коллагена снижен. Степень дефицита коллагена различается в нормальной и загорелой коже так, что уровень коллагена в последнем случае снижен более значительно [16].

Система репарации нуклеотидов (NER) после УФ облучения работает хуже в старой коже, восстановление потерянных нуклеотидов происходит не во всех клетках [9, 62]. Молодая и старая кожа резко отличаются по возможностям восстановления структурных компонентов кожи после воздействия УФ. Фибробласты молодой кожи после УФ гибнут быстрее, чем фибробласты стареющей кожи. Это связано со способностью молодого организма выводить в апоптоз клетки, содержащие многочисленные генетические дефекты. Стареющие клетки накапливают бо-

льшее количество мутировавших генов, но при этом не гибнут. Этот механизм является одним из оснований для развития рака кожи после интенсивной УФ нагрузки в пожилом возрасте [9]. В эпидермисе загорелой стареющей коже концентрация  $\alpha$ -токоферола значительно ниже, чем в обычной коже и в молодой коже. Уровень аскорбиновой кислоты снижен как в эпидермисе, так и в дерме загорелой кожи [56]. УФ облучение активирует SMase кератиноцитов, что приводит к гибели клеток кожи путём апоптоза [48].

### 3.3. Апоптоз

Кератиноциты заканчивают своё существование путём апоптоза (программированной гибели клеток), где керамид играет роль посредника в передаче сигналов. В кератиноцитах С6-Seg вызывает апоптоз за счёт накопления длинноцепочечных оснований (long chain bases — LCB). Это необходимо знать, так как при добавлении С6-Seg на кожу он гидролизуется до сфингозина (Sph), который рециклируется в LCB. Это является особенностью метаболизма кератиноцитов, для которых характерна гетерогенность LCB, а также выраженная способность утилизировать экзогенные сфинголипиды, включая керамиды. Это позволяет коже координировать состав комплексных керамидов. При добавлении на кожу короткоцепочечного С2-Seg не происходит его гидролиз и нет рециркулирования комплексных керамидов, что указывает на специфичность действия именно LCB в составе кремов для кожи [4, 12].

Керамид является вторичным мессенджером целого ряда рецепторов, относящихся к семейству фактора некроза опухолей (TNF-R, Fas-R, DR1,2,3,4,5 и т.д.) [21]. Через нескольких минут после активации рецепторов апоптоза в кислых компартментах клетки накапливается керамид, синтезированный *de novo*. Одновременно активируется синтез ганглиозидов и других комплексных сфинголипидов. Пул керамидов, участвующий в передаче сигнала от рецепторов апоптоза, образуется при гидролизе сфингомиелина в микродоменах плазматической мембраны, которые участвуют в экзцитации рецепторов. Керамид-зависимая активация каспазы-3 при Fas-зависимом апоптозе может быть частично прервана коэнзимом Q, который является ключевым фактором переноса электронов в плазматической мембране эукариот. Его добавление снижает активацию nSMase на 60%, образование керамидов — на 80%. Существуют несколько путей керамид-зависимой активации апоптоза, один из которых опосредован образованием реактивных метаболитов кислорода в плазматической мембране [1].

### 4. Заболевания кожи, связанные с нарушением метаболизма сфинголипидов

Керамиды рогового слоя отвечают за выполнение барьерной функции кожи, так как формируют экстраклеточный липидный матрикс [52]. Заболевания кожи, в большинстве своём, сопровождаются выраженными изменениями липидного состава. Это приводит к основным клиническим проявлениям:

- снижению барьерной функции кожи;
- повышенной трансэпидермальной потере воды;
- снижению гидратации кожи.

Для атопического дерматита, псориаза, контактного дерматита характерно нарушение липидной организации ЕСМ, снижение уровня керамидов, снижение соотношения керамидов кожи к другим липидным компонентам [14].

### Атопический дерматит (АД)

При атопическом дерматите (АД) имеется целый ряд нарушений, связанных со сфинголипидами, в частности, снижен процент керамидов-3 и керамидов-4 в роговом слое эпидермиса [47]. При АД в эпидермисе резко повышена активность фермента глюкозилцерамид-деацетилазы, что приводит к появлению необычных сфинголипидов, когда вместо ацилцерамида образуется сфингозин, который сразу метаболизируется [40]. Образуется сфингозинфосфорилхолин, накапливающийся в клетках кожи больных АД. Это сопровождается снижением уровня керамидов и комплексных сфинголипидов [53].

При АД распад сфинголипидов кожи может происходить под действием экзогенной SMase, синтезируемой бактериями, особенно *S.aureus* [3]. У больных АД снижен уровень SM и сфингозина в коже, хотя известно, что сфингозин обладает выраженной антимикробной активностью. Интересно отметить, что при АД активность собственных ферментов — кислой SMase, также снижена. Это приводит к недостаточному образованию керамидов, снижению концентрации сфингозина и нарушению антимикробного потенциала кожи [3].

Атопический ксероз — это сухость кожи вокруг места повреждения кожи при АД, обусловленная снижением гидратации кожи, повышением pH, повышением скорости обмена кератиноцитов. Это заболевание сопровождается повышенной эпидермальной пролиферацией и неярко выраженными воспалительными реакциями кожи. В основе лежит снижение процента керамидов в роговом слое эпидермиса и снижение уровня водорастворимых аминокислот. По своим проявлениям это заболевание можно отнести к преждевременному старению кожи [61].

### Псориаз

При псориазе сухость и воспаление кожи связаны со снижением скорости синтеза керамидов, истончением экстраклеточного липидного матрикса, а также ускорением гибели кератиноцитов за счёт апоптоза [13]. При этом имеется комплексное нарушение синтеза сфинголипидов, снижена активность серин-пальмитойлтрансферазы и керамидазы — ведущих ферментов синтеза сфинголипидов *de novo*, что коррелирует с тяжестью течения заболевания [37]. В норме повышенная трансдермальная потеря воды активирует синтез комплексных сфинголипидов за счёт повышения экспрессии фермента серин-пальмитойлтрансферазы и его двух субъединиц — LCB1, LCB2 [59]. При псориазе в ответ на потерю воды нет адекватного синтеза комплексных сфинголипидов.

При псориазе и АД снижен уровень просапозина в клетках эпидермиса, а также активность кислой и нейтральной SMase кожи, что коррелирует с уровнем экспрессии белков инволюкрина, филлагрина, лорикрина, кератинов K5, K16, K10, K17 и, соответственно, с выраженностью повреждения кератиноцитов [42].

При заболеваниях кожи наиболее тесно переплетаются проблемы метаболизма сфинголипидов и апоптоза. При ихтиозе имеется дефект белка ABC-A12 — липидного транспортера, и блокирование нормальной программы гибели клеток, что приводит к кератинизации кожных покровов [69].

Ряд заболеваний связан с повышением накопления сфинголипидов в клетках кожи. При болезни Фабри (Fabry) (наследственный дефицит  $\alpha$ -галактозидазы А) в лизосомах клеток накапливаются глоботриазилцерамид Gb3 и галабиозилцерамид Ga2. В основном, это поражает эндотелий капилляров и сосудов кожи, почек, сердца. Для таких больных характерно наличие ангиокератом. Среди мужчин и женщин статистически достоверно различается число фибробластов кожи с включениями сфинголипидов и, соответственно, область распространения поражения кожи [51]. Это заболевание хорошо лечится при введении рекомбинантных ферментов.

Болезнь Ньюмана—Пика (Niemann—Pick) — это накопление в лизосомах холестерина и сфинголипидов при дефиците белков — переносчиков сфинголипидов при их синтезе. Также страдает активность GTF-ase Rab7 и Rab9. Введение большим экзогенных рекомбинантных белков восстанавливает в ряде случаев метаболизм сфинголипидов.

Болезнь Гупе (Gaucher) — это дефицит глюкоцереброзидазы и снижение уровня деградации глюкозилцерамидов, которые накапливаются в макрофагах (клетках Гупе), что приводит к нарушению обмена липопротеидов.

Паальмопланктарная кератодерма связана со снижением процента цкерамидов в роговом слое эпидермиса, повышением уровня свободных жирных кислот и изменением соотношения основных липидных компонентов рогового слоя [43].

Болезнь Альцгеймера, которую все знают как старческую дегенерацию мозга, сопровождается накоплением ганглиозидов GM2 и GM3 в лизосомах клеток кожи.

При синдроме Сьёгрена—Ларсена страдают нервная система и кожа. Заболеванием связано с мутацией в гене фермента альдегиддегидрогеназы жирных кислот, катализирующего окисление альдегидов до ЖК, при этом в мембранах клеток накапливаются липиды и аддукты их метаболизма. Это сопровождается ихтиозом, спастической дисплегией, деменцией [57]. Так называемая I-клеточная болезнь вызвана нарушением транспорта лизосомальных ферментов и накоплением в фибробластах кожи ганглиозидов GM2, конъюгатов сиаловой кислоты, галактозы и мембранных белков лизосом. Это приводит к выраженным изменениям кожи.

### Заключение

Данная работа посвящена анализу современных представлений о метаболизме сфинголипидов в коже, а также биохимическим изменениям при старении кожи, и подходам к их коррекции. Анализ состава липидов рогового слоя эпидермиса может привести к более глубокому пониманию патофизиологии болезней кожи и механизмов кератинизации.

У кожи есть одно преимущество — это способность ассимилировать экзогенные питательные вещества. Эта уникальная для организма способность, когда не требуется полного метаболизма веществ в печени, лежит в основе технологий приготовления дерматологических препаратов. Несмотря на плохую растворимость, сфинголипиды и незаменимые жирные кислоты в составе кремов и мазей легко вступают в метаболизм и активируют обмен собственных сфинголипидов кожи. Привнесение новых экзогенных компонентов, отсутствующих в стареющей коже в

силу изменения метаболизма, позволяет синтезировать недостающие комплексные липиды и, таким образом, восстановить функциональную активность и внешний вид кожи. Нанесение крема на поверхность кожи способствует проникновению эссенциальных жирных кислот и сфинголипидов в дерму и активации метаболизма резидентных сфинголипидов

В норме липиды кожи распределены среди других компонентов, таких как протеины, гликопротеины, водные растворы и т.д. О-линолеил-церамид не является естественным компонентом нормальной кожи, но, будучи добавленным в состав крема, активирует метаболизм сфинголипидов и жирных кислот кожи, что, в результате, приводит к формированию защитного барьера.

Cis-n-6,9-ненасыщенные жирные кислоты необходимы для нормального функционирования организма, но они не могут быть синтезированы самим организмом и поступают с пищей. Включение в состав лечебных мазей длинноцепочечных эссенциальных жирных кислот способствует улучшению защитной функции кожи.

Масс-спектрометрическим анализом показано, что церамиды кожи включают в себя C26 и C28 длинноцепочечные основания, а также молекулы с длиной цепи >C30. C16-Сег представлены, в основном,  $\omega$ -эстерифицированными формами. Именно эти данные лежат в основе приготовления кремов на основе  $\omega$ -эстерифицированных церамидов [22, 23]. Добавление церамидов в состав крема снижает глубину морщин, уменьшает пористость кожи, повышает пролиферативный потенциал клеток кожи. Для более концентрированной доставки церамидов используется микрокапсульная форма содержания липидов в составе крема. Использование их в качестве дополнительного компонента в составе лечебных кремов позволит существенно улучшить результаты лечения пациентов с дерматозами.

Российскими авторами показано, что липосомы из гликосфинголипидов повышают эластичность кожи [2]. Мы предлагаем производить препараты для наружного применения в виде липосом, что одновременно будет способствовать восстановлению барьерной функции кожи.

### Список литературы

1. Мартынова Е.А. Регуляция активности каспаз в апоптозе // Биоорг. Химия. — 2003. — Т. 29, №5. — С. 518—543.
2. Тимофеев А.Б., Мухтаров Е.И., Мухтарова С.Е., Тимофеев Г.А. Влияние сфинголипидов на механические свойства эпидермиса и его проницаемость для воды // Биофизика. — 2005. — Т. 50, №5. — С. 909—913.
3. Arikawa J., Ishibashi M., Kawashima M. et al. 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.
4. Betz G., Imboden R., Imanidis G. Interaction of liposome formulations with human skin in vitro // Int. J. Pharm. — 2001. — Vol. 229, №1—2. — P. 117—129.
5. Bischoff J., Arruda E., Grosh K. Finite element modeling of human skin using an isotropic, nonlinear elastic constitutive model // J. Biomech. — 2000. — Vol. 33, №6. — P. 645—652.
6. Boschmann M., Murphy F., Krueger J. Microdialysis can detect age-related differences in glucose distribution within the dermis and subcutaneous adipose tissue // Dermatology. — 2000. — Vol. 202, №3. — P. 207—210.
7. Both D., Goodtsova K., Yarosh D., Brown D. Liposome-encapsulated ursolic acid increases ceramides and collagen in human skin cells // Arch. Dermatol. Res. — 2002. — Vol. 293, №11. — P. 569—575.

8. Bouwstra J., Gooris G., Dubbelaar F., 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.
9. Boyle J., Kill I., Parris C. Heterogeneity of dimmer excision in young and senescent human dermal fibroblasts // *Aging Cell.* — 2005. — Vol. 4, №5. — P. 247–255.
10. Breiden B., Gallala H., Doering T., Sandhoff K. Optimization of submerged keratinocyte cultures for the synthesis of barrier ceramides // *Eur. J. Cell. Biol.* — 2007. — №8. — P. 127–165.
11. Carrino D., Sorrell J., Caplan A. Age-related changes in the proteoglycans of human skin // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2002. — Vol. 373, №1. — P. 91–101.
12. Chen H., Mendelsohn R., Rerek M., Moore D. Fourier transform infrared spectroscopy and differential scanning calorimetry studies of fatty acid homogeneous ceramide 2 // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2000. — Vol. 1468, №1–2. — P. 293–303.
13. Cho Y., Lew B., Seong K., Kim N. An inverse relationship between ceramide synthesis and clinical severity in patients with psoriasis // *J. Korean Med. Sci.* — 2004. — Vol. 19, №6. — P. 859–863.
14. Choi M., Malbach H. Role of ceramides in barrier function of healthy and diseased skin // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2005. — Vol. 6, №4. — P. 215–223.
15. Chung J., Kang S., Varani J. et al. Decreased extracellular-signal-regulated kinase and increased stress-activated MAP kinase activities in aged human skin in vivo // *J. Invest. Dermatol.* — 2000. — Vol. 115, №2. — P. 177–182.
16. Chung J., Seo J., Choi H. et al. Modulation of skin collagen metabolism in aged and photoaged human skin in vivo // *J. Invest. Dermatol.* — 2001. — Vol. 117, №5. — P. 1218–1224.
17. Coderch L., Lopez O., De La Maza A., Parra J. Ceramides and skin function // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2003. — Vol. 4, №2. — P. 107–129.
18. Corbe E., Laugel C., Yagoubi N., Baillet A. Role of ceramide structure and microenvironment on the conformational order of model stratum corneum lipids mixtures: an approach by FTIR spectroscopy // *Che. Phys. Lipids.* — 2007. — Vol. 146, №2. — P. 67–75.
19. Dalton S., Mitchell D., Whiting C., Tarlton J. Abnormal extracellular matrix metabolism in chronically ischemic skin: a mechanism for dermal failure in leg ulcers // *J. Invest. Dermatol.* — 2005. — Vol. 125, №2. — P. 373–379.
20. De Jager M., Gooris G., Ponc M., Bouwstra J. Acylceramide head group architecture affects lipid organization in synthetic ceramide mixtures // *J. Invest. Dermatol.* — 2004. — Vol. 123, №5. — P. 911–916.
21. Debacq-Chainiaux F., Borlon C., Pascal T. et al. Repeated exposure of human skin fibroblasts to UVB at subcytotoxic level triggers premature senescence through the TGF-beta1 signaling pathway // *J. Cell Sci.* — 2005. — Vol. 118, №4. — P. 743–758.
22. Farwanah H., Pierstorff B., Schmelzer C. et al. Separation and mass spectrometric characterization of covalently bound skin ceramides using LC/APCI-MS and Nano-ESI-MS/MS // *J. Chromatogr. B.* — 2007. — Vol. 852, №1–2. — P. 562–570.
23. Farwanah H., Wohlrab J., Neubert R., Raith K. Profiling of human stratum corneum ceramides by means of normal phase LC/APCI-MS // *Anal. Bioanal. Chem.* — 2005. — Vol. 383, №4. — P. 632–637.
24. Feingold K. Skin Lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis // *J. Lipid Res.* — 2007. — Vol. 48, №12. — P. 2531–2546.
25. Fukunaga K., Yoshida M., Nakajima F. et al. Design, synthesis, and evaluation of  $\beta$ -galactosylceramide mimics promoting beta-glucocerebrosidase activity in keratinocytes // *Bioorg. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 13, №5. — P. 813–815.
26. Funk W., Wang C., Shelton D. et al. Telomerase expression restores dermal integrity to in vitro-aged fibroblasts in a reconstituted skin model // *Exp. Cell Res.* — 2000. — Vol. 258, №2. — P. 270–278.
27. Garidel P. Structural organization and phase behavior of a stratum corneum lipid analogue ceramide 3A // *Phys. Chem. Chem. Phys.* — 2006. — Vol. 8, №19. — P. 2265–2275.
28. Giacomoni P., Declercq L., Hellemans L., Maes D. // Aging of human skin: review of a mechanistic model and first experimental data // *IUBMB Life.* — 2000. — Vol. 49, №4. — P. 259–263.
29. Glombitza B., Muller-Goymann C. Influence of different ceramides on the structure of in vitro model lipid systems of the stratum corneum lipid matrix // *Chem. Phys. Lipids.* — 2002. — Vol. 117, №1–2. — P. 29–44.
30. Gooris G., Bouwstra J. Infrared spectroscopic study of stratum corneum model membranes prepared from human ceramides, cholesterol, and fatty acids // *Biophys. J.* — 2007. — Vol. 92, №8. — P. 2785–2795.
31. Hamanaka S., Hara M., Nishio H. et al. Human epidermal glucosylceramides are major precursors of stratum corneum ceramides // *J. Invest. Dermatol.* — 2002. — Vol. 119, №2. — P. 416–423.
32. Hamanaka S., Nakazawa S., Yamanaka M. et al. Glucosylceramide accumulates preferentially in lamellar bodies in differentiated keratinocytes // *Br. J. Dermatol.* — 2005. — Vol. 152, №3. — P. 426–434.
33. Helmbold P., Wohlrab J., Marsch W., Nayak R. Human dermal pericytes express 3G5 ganglioside — a new approach for microvesSEL histology in the skin // *J. Cutan. Pathol.* — 2001. — Vol. 28, №4. — P. 206–210.
34. Herzinger T., Kleuser B., Schafer-Korting M., Korting H. Sphingosine-1-phosphate signaling and the skin // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2007. — Vol. 8, №6. — P. 329–336.
35. Hofer A., Tran R., Aziz O. et al. Shared phenotypes among segmental pro/geroid syndromes suggest underlying pathways of aging // *J. Gerontol. A.* — 2005. — Vol. 60, №1. — P. 10–20.
36. Holleran W., Takagi Y., Uchida Y. Epidermal sphingolipids: metabolism, function, and roles in skin disorders // *FEBS Lett.* — 2006. — Vol. 580, №23. — P. 5456–5466.
37. Hong K., Cho H., Ju W. et al. A study on altered expression of serine palmitoyltransferase and ceramidase in psoriatic skin lesion // *J. Korean Med. Sci.* — 2007. — Vol. 22, №5. — P. 862–867.
38. Hsieh S., Chiang H., Lin W. Pathology of nerve terminal degeneration in the skin // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2000. — Vol. 59, №4. — P. 297–307.
39. Hu H., Forsey R., Blades T. et al. Antioxidants may contribute in the fight against ageing: in vitro model // *Mech. Ageing Dev.* — 2000. — Vol. 121, №1–3. — P. 217–230.
40. Ishibashi M., Arikawa J., Okamoto R. et al. 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.
41. Jennemann R., Sandhoff R., Langbein L. et al. Integrity and barrier function of the epidermis critically depend on glucosylceramide synthesis // *J. Biol. Chem.* — 2007. — Vol. 282, №5. — P. 3083–3094.
42. Jensen J., Folster-Holst R., Baranowsky A. et al. Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* — 2004. — Vol. 122, №6. — P. 1423–1431.
43. Kuster W., Melnik B., Traupe H., Hamm H. Lipid composition of outer stratum corneum in hereditary palmoplantar keratodermas // *Dermatology.* — 2003. — Vol. 206, №2. — P. 131–135.
44. Kwon Y., Kim C., Youm J. et al. Novel synthetic ceramide derivatives increase intracellular calcium levels and promote epidermal keratinocyte differentiation // *J. Lipid Res.* — 2007. — Vol. 48, №9. — P. 1936–1943.
45. Kyoung Kim H., Kyong Kim Y., Song I. et al. Down-regulation of a forkhead transcription factor, FOXO3a, accelerates cellular senescence in human dermal fibroblasts // *J. Gerontol.* — 2005. — Vol. 60, №1. — P. 4–9.
46. Leonardi G., Gaspar L., Maria Campus P. Application of a non-invasive methods to study the moisturizing affect of formulations containing vitamins A or E or ceramide on human skin // *J. Cosmet. Sci.* — 2005. — Vol. 53, №5. — P. 263–268.
47. Macheleidt O., Kaiser H., Sandhoff K. Deficiency of epidermal protein-bound omega-hydroxyceramides in atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* — 2002. — Vol. 119, №1. — P. 166–173.
48. Magnoni C., Euclidi E., Benassi L. et al. Ultraviolet B radiation induces activation of neutral and acidic sphingomyelinases and ceramide generation in cultured normal human keratinocytes // *Toxicol. In Vitro.* — 2002. — Vol. 16, №4. — P. 349–355.
49. Malewicz B., Valiyaveetil J., Jacob K. et al. The 3-hydroxy group and 4,5-trans double bond of sphingomyelin are essential for modulation of galactosylceramide transmembrane asymmetry // *Biophys. J.* — 2005. — Vol. 88. — P. 2670–2680.
50. Moore D., Rerek M. Insights into the molecular organization of lipids in the skin barrier from infrared spectroscopy studies of stratum corneum lipid models // *Acta Derm. Venereol. (Stockh.).* — 2000. — Vol. 208. — P. 16–22.
51. Navarro C., Teijeira S., Domihguez C. et al. Fabry disease: an ultrastructural comparative study of skin in hemizygous and heterozygous patients // *Acta Neuropathol.* — 2006. — Vol. 111, №2. — P. 178–185.

52. Norlen L., Gil I., Simonsen A., Descouts P. Human stratum corneum lipid organization as observed by atomic force microscopy on Langmuir-Blodgett films // *J. Struct. Biol.* — 2007. — Vol. 158, №3. — P. 386–400.
53. Okamoto R., Arikawa J., Ishibashi M. et al. Sphingosylphosphorylcholine is upregulated in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis // *J. Lipid Res.* — 2003. — Vol. 44, №1. — P. 93–102.
54. Plasencia I., Norlen L., Bagatolli L. Direct visualization of lipid domains in human skin stratum corneum's lipid membranes: effect of pH and temperature // *Biophys. J.* — 2007. — Vol. 93, №9. — P. 3142–3155.
55. Redoules D., Perie J., Viode C. et al. Slow internal release of bioactive compounds under the effect of skin enzymes // *J. Invest. Dermatol.* — 2005. — Vol. 125, №2. — P. 270–277.
56. Rhie G., Shin M., Seo J. et al. Aging- and photoaging-dependent changes of enzymic and non-enzymic antioxidants in the epidermis and dermis of human skin in vivo // *J. Invest. Dermatol.* — 2001. — Vol. 117, №5. — P. 1212–1217.
57. Rizzo W. Sjogren–Larsson syndrome: Molecular genetics and biochemical pathogenesis of fatty aldehyde dehydrogenase deficiency // *Mol. Genet. Metab.* — 2007. — Vol. 90, №1. — P. 1–9.
58. Sharma D., Brown J., Cheng Z. et al. The glycosphingolipid, lactosylceramide, regulates beta-1-integrin clustering and endocytosis // *Cancer Res.* — 2005. — Vol. 65, №18. — P. 8233–8241.
59. Stachowitz S., Alessandrini E., Abeck D. et al. Permeability barrier disruption increases the level of serine palmitoyltransferase in human epidermis // *J. Invest. Dermatol.* — 2002. — Vol. 119, №5. — P. 1048–1052.
60. Szabo I., Simon M., Hunyadi J. Plasmin promotes keratinocyte migration and phagocytic-killing accompanied by suppression of cell proliferation which may facilitate re-epithelialization of wound beds // *Clin. Dev. Immunol.* — 2004. — Vol. 11, №3. — P. 233–240.
61. Tagami H., Kobayashi H., O'goshi K., Kikuchi K. Atopic xerosis: employment of noninvasive biophysical instrumentation for the functional analyses of the mildly abnormal stratum corneum and for the efficacy assessment of skin care products // *J. Cosmet. Dermatol.* — 2006. — Vol. 5, №2. — P. 140–149.
62. Takahashi Y., Moriwaki S., Sugiyama Y. et al. Decreased gene expression responsible for post-ultraviolet DNA repair synthesis in aging: a possible mechanism of age-related reduction in DNA repair capacity // *J. Invest. Dermatol.* — 2005. — Vol. 124, №2. — P. 435–442.
63. Vavrova K., Hrabalek A., Dolezal P. et al. L-Serine and glycine based ceramide analogues as transdermal permeation enhancers: polar head size and hydrogen bonding // *Bioorg. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 13, №14. — P. 2351–2353.
64. Vielhaber G., Pfeiffer S., Brade L. et al. Localization of ceramide and glucosylceramide in human epidermis by immunogold electron microscopy // *J. Invest. Dermatol.* — 2001. — Vol. 117, №5. — P. 1126–1136.
65. Vietzke J., Brandt O., Abeck D. et al. Comparative investigation of human stratum corneum ceramides // *Lipids.* — 2001. — Vol. 36, №3. — P. 299–304.
66. Vuillermoz B., Wegrowski Y., Contet-Audonneau J. et al. Influence of aging on glycosaminoglycans and small leucine-rich proteoglycans production by skin fibroblasts // *Mol. Cell. Biochem.* — 2005. — Vol. 277, №1–2. — P. 63–72.
67. Wartewig S., Neubert R. Properties of ceramides and their impact on the stratum corneum structure: a review. Part 1: Ceramides // *Skin Pharmacol. Physiol.* — 2007. — Vol. 20, №5. — P. 220–229.
68. Wei Y., Ma Y., Lee H. et al. Mitochondrial theory of aging matures — roles of mtDNA mutation and oxidative stress in human aging // *Zhonghua (Taipei).* — 2001. — Vol. 64, №5. — P. 259–270.
69. Wenzel J., Piehler A., Kaminski W. ABC A-subclass proteins: gatekeepers of cellular phospho- and sphingolipids transport // *Front. Biosci.* — 2007. — Vol. 12. — P. 3177–3193.
70. Yarosh D., Both D., Brown D. Liposome ursolic acid (merotaine) increases ceramides and collagen in human skin // *Horm. Res.* — 2000. — Vol. 54, №5–6. — P. 318–321.
71. Zamfir A., Peter-Katalinic J. Capillary electrophoresis-mass spectrometry for glycoscreening in biomedical research // *Electrophoresis.* — 2004. — Vol. 25, №13. — P. 1949–1963.

## ***The role of sphingolipids in the skin aging***

**KANDALOVA O.V.<sup>1</sup>, KANDALOVA A.N.<sup>1</sup>, MARTINOVA E.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> — State educational organization for the high professional education «Moscow State Medico-Stomatological University», Department of skin and venerological diseases

<sup>2</sup> — Institute of general pathology and pathophysiology RAMS

*Investigation of the sphingolipid metabolism is thought to be very actually due to their role in the structural and functional organization of skin derma and epidermis. The optimal composition of ceramides, cholesterol, and fatty acids in the stratum corneum is necessary for skin defense. At the present time nine classes of complex ceramides have been isolated from human epidermis including sphingosine derivatives and skin — specific omega-hydroxy-fatty acids. Many skin disorders including atopic dermatitis, psoriasis as well as the large group of storage disease such as sphingolipoidoses, Gusher's disease, Newman–Peak disease, Syogren's syndrome, etc. which are accompanied by the skin lesion and internal organ pathology. There are a lot of international publications on the skin sphingolipid pathology but this question in not widely discussed in our country. Nonetheless, understanding of the biochemistry of skin lipids and sphingolipid metabolism in the keratinocytes and stratum corneum may bring the new knowledge in skin disease pathogenesis as well as may help to create the new sphingolipid-derived skin pharmaceuticals. Our review allows revealing the similar biochemical disruptions under aging and skin disorders based on the perturbations of the sphingolipid metabolism. Premature skin aging is believed to be due to impair specific skin sphingolipid enzymes and sphingolipid-transferring proteins in the stratum corneum. The new approach to the drug development to restore the skin epidermis hydration and derma vigour may be based on the new synthetic inhibitors and activators of sphingolipid enzymes.*

**Key words:** skin, aging, ceramides, sphingolipids, apoptosis