

## МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ КОЖИ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ КОСМЕТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ ЛИНИИ «ЭМОЛИУМ»

К.Н. МОНАХОВ, Д.К. ДОМБРОВСКАЯ

### Skin barrier affection mechanisms and methods of their correction with the use of the Emolium series of cosmetic products

K.N. MONAKHOV, D.K. DOMBROVSKAYA

Об авторах:

К.Н. Монахов — профессор кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. Акад. И.П. Павлова, д.м.н.

Д.К. Домбровская — ассистент каф. общей врачебной практики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. Акад. И.П. Павлова

Обобщены современные представления о причинах и механизмах нарушения кожного барьера, представлены методы коррекции таких нарушений средствами базового ухода за кожей «Эмолиум», приведены результаты исследования эффективности применения косметической линии «Эмолиум» в сочетании с глюкокортикостероидной терапией у больных atopическим дерматитом.

*Ключевые слова:* кожный барьер, atopический дерматит, эмоленды, Эмолиум.

The article generalizes the current concept of reasons and mechanisms of skin barrier affections, presents a method to correct such affections with the use of Emolium basic skin care products and provides results of the efficacy study of the Emolium cosmetic line along with the glucocorticosteroid therapy in patients suffering from atopical dermatitis.

*Key words:* skin barrier, atopical dermatitis, emollients, Emolium.

В последнее время барьерная функция кожи вызывает большой интерес в связи с тем, что ее состоятельность напрямую влияет на течение atopического дерматита (АД), экземы и других заболеваний и состояний, сопровождающихся повышенной сухостью кожи.

Эпидермис представляет собой многослойный плоский ороговевающий эпителий, состоящий из базального, шиповатого, зернистого, блестящего (присутствует только в коже ладоней и подошв) и рогового слоев.

В базальном слое расположены стволовые клетки, за счет деления которых эпителиальный пласт постоянно пополняется. Шиповатые кератиноциты сохраняют способность к митозам, поэтому базальный и шиповатый слои объединяют под общим названием «ростковый слой».

В клетках зернистого слоя имеются кератогиалиновые гранулы, содержащие белок, регулирующий процесс ороговения кератиноцитов, — филаг-

грин [1], который образуется из профилагрина (полипептид размером 500 кД) в процессе дифференцировки клеток зернистого слоя [2].

При десквамации верхних слоев рогового слоя эпидермиса происходит очищение кожи от попадающих на нее экзогенных веществ. Нижние ряды рогового слоя скреплены липидными структурами и образуют плотную зону, создающую препятствия для трансэпидермальной потери жидкости (transepidermal water loss — TEWL) и проникновения в кожу аллергенов, токсинов и микроорганизмов [3].

Известно, что кожный барьер состоит из белковой части (корнеоцитов) и системы липидных пластов, заполняющих промежутки между корнеоцитами [1]. Барьерная функция кожи во многом зависит от строения и состава этой системы межклеточных липидов. До 40% липидного матрикса составляют длинноцепочечные керамиды, содержащие линолевою кислоту [3]. Именно керамиды представляют собой основной барьер, препятствующий TEWL. Керамиды синтезируются в особых органеллах, расположенных в кератиноцитах зернистого слоя — ламеллярных тельцах (кератиносоммах, вероятно, являю-

щихся элементом аппарата Гольджи [4, 5]), и в дальнейшем создают прослойки между кератиноцитами [6—12]. Керамиды составляют 45—50% массы рогового слоя эпидермиса и являются важнейшими составляющими билипидного барьера [13—15]. В своем составе они содержат особый тип глицерина под названием сфингозин.

Большинство керамидов представлены длинными цепями сфингоидного основания с количеством атомов углерода от 16 до 22, реже — дигидросфингозином, фитосфингозином и 6-гидроксисфингозином. Сфингоидные основания соединены с различными жирными кислотами, в том числе и со свободными низшими жирными кислотами, выполняющими ряд важных биологических функций [16]. Главными из этих функций являются предотвращение TEWL и поддержание кислого уровня pH [17, 18]. Помимо этого, к функциям керамидов относят регуляцию темпа десквамации и влияние на дифференцировку кератиноцитов. Доказано, что сфингозин способен регулировать темп обновления эпителиального пласта, препятствуя его быстрой смене без нормальной дифференцировки кератиноцитов, а также обладает выраженными противомикробными свойствами [16].

Приблизительно 10—15% липидов кожи представлены свободными жирными кислотами, не соединенными с глицерином (пальмитиновая, стеариновая, олеиновая и линоленовая кислоты), расположенными в билипидном слое эпидермиса [3, 13, 19]. Алифатические цепи жирных кислот имеют высокую точку плавления, в связи с чем при физиологических температурах находятся в основном в виде геля, обеспечивая гидрофобные свойства керамидов [20].

Эластичность керамидов обеспечена наличием холестерина, содержание которого (учитывая эфиры холестерина) может достигать 25% [3, 13, 21].

В результате деятельности сальных желез происходит выделение на поверхность эпидермиса кожного сала, которое заполняет выводные протоки и устья волосяных фолликулов и затем, постепенно распределяясь по бороздкам, покрывает всю поверхность кожи тонким слоем толщиной 7—10 мкм. При смешивании кожного сала с секретом потовых желез происходит эмульгация и образование тонкой сплошной водно-жировой эмульсионной пленки, называемой водно-липидной мантией.

Водно-липидная мантия на 60% состоит из триглицеридов и продуктов их гидролиза, возникающих за счет липолитической активности резидентной флоры, эфиров восков (24—26%), холестерина и его эфиров (2,5—3%), а также полиненасыщенного тритерпена — сквалена (11,5—15%), редко встречающегося в липидах поверхности кожи других млекопитающих.

Даже при незначительном нарушении эпидермального барьера и повышении его проницаемости кератиноциты начинают вырабатывать цитокины, регулирующие процесс восстановления рогового

слоя. При обширном или слишком частом повреждении рогового слоя эти цитокины запускают воспалительную реакцию [3].

Нарушение синтеза липидов ламеллярными тельцами приводит к изменению их структуры и функции. Уменьшение содержания липидов в роговом слое эпидермиса обуславливает снижение эластичности корнеоцитов и увеличение межклеточных промежутков, в результате чего повышается проницаемость кожи для микробных агентов, антигенных стимуляторов и т. п. [22].

Указанные изменения в конечном итоге приводят к развитию воспаления, а также увеличивают TEWL [22, 23]. Величина этого показателя как маркера нарушения барьерной функции у больных АД в 2 раза выше его значения на интактных участках кожи, а на пораженных участках — в 4 раза [5].

Уровень нормального значения pH здоровой кожи на поверхности рогового слоя находится в пределах 4,5—5,3, а в более глубоких слоях рогового слоя кислотность понижается и pH достигает 6,8 [24]. Установлено, что у пациентов, страдающих АД, значение pH кожи смещено в щелочную сторону [25, 26]. Нормальный (кислый) уровень pH благоприятствует синтезу липидов, ответственных за барьерные свойства эпидермиса, а также оказывает противомикробное действие [17, 27, 28].

Относительно недавно было доказано, что около 10% населения европейской расы имеют мутации в гене филаггрина (*filaggrin*), что является основой для развития ихтиоза и предрасполагающим фактором для развития АД [29—32]. Филаггрин ген (*FLG*) кодирует структуру белка, являющегося основой формирования кожного барьера, и локализуется на хромосоме 1q21 [5]. В настоящее время идентифицировано 20 *FLG* мутаций в европейской популяции и 17 дополнительных мутаций — в азиатской [33].

Мутация *FLG* при АД подтверждена двумя большими исследованиями, в которых участвовали более 6700 английских [34] и 3000 немецких детей [35]. В результате исследования были проанализированы две распространенные мутации *FLG R501X* и *2282del4* и три редких варианта. Мутации в генах филаггрина *R501X* и *2282del4* оказались факторами, предрасполагающими к тяжелому течению АД [29, 36]. При наличии таких мутаций кожа высыхает слишком быстро и постоянно шелушится [37].

Но даже частота выявления мутаций в гене филаггрина не может объяснить стремительный рост заболеваемости АД в последние два десятилетия. Вероятно, хотя бы частично, этот рост связан с внешними негативными воздействиями на кожный барьер. Отопительные системы помещений высушивают воздух, что усугубляет последствия дефицита филаггрина. Также негативно влияют на кожный барьер широкое использование моющих средств, жесткая вода, загрязнение окружающей среды и многие другие факторы [29].

При воздействии на кожу щелочных моющих средств происходит повреждение или даже удаление с поверхности эпидермиса водно-липидной мантии, ощелачивание кожи, ее пересушивание, снижение противомикробной защиты, увеличение проницаемости для различных аллергенов и токсинов. Поэтому абсолютно недопустимо применение таких моющих средств у людей с заведомо неполноценным кожным барьером.

Помимо кожных заболеваний, сопровождаемых ксерозом, нарушения кожного барьера наблюдаются и у людей с конституционально сухой кожей. Такая сухость может являться генетически обусловленной, а может быть физиологической особенностью. В частности, она встречается у детей в возрасте от 2 до 6 лет ввиду физиологического снижения функции сальных желез [38]. Женщины, обладающие тонкой и светлой кожей, тоже могут иметь конституциональный ксероз. Помимо этого, ксероз может сопровождать старение кожи или развиваться в результате различных воздействий на кожу, таких как ультрафиолетовое облучение, воздействие экстремальных климатических условий (высокие и низкие температуры, ветер и т. п.), применение некоторых лекарственных препаратов (например, изотретиноина) [7].

Нарушение кожного барьера при АД имеет не только на поврежденных участках кожи, но и на внешне интактной коже, поэтому существует риск развития контактного аллергического дерматита. Постоянное использование увлажняюще-ожиривающих средств ухода постепенно восстанавливает кожный барьер, и поэтому является обязательным и очень важным моментом в терапии больных АД [39]. Несомненно необходимость применения щадящих моющих средств для удаления с поверхности кожи аллергенов и раздражителей, постоянно попадающих на кожу и способствующих развитию воспалительного процесса.

Существует несколько механизмов нарушения кожного барьера при АД. Поэтому идеальное средство базового ухода должно содержать и натуральный увлажняющий фактор, и липиды, обладающие окклюзионными свойствами. Желательно, чтобы препарат оказывал и противозудное действие. Всем этим требованиям удовлетворяют средства косметической линии «Эмолиум».

Дерматологическая косметическая линия ухода за кожей «Эмолиум» действует в 4 направлениях:

- восстановление гидролипидной пленки кожи (натуральные масла макадамии, карите и авокадо);
- обогащение межклеточными липидами (экстракт огуречника аптечного и кукурузное масло);
- увлажнение и удержание воды в коже (мочевина, гиалуроновая и молочные кислоты);
- устранение жжения и зуда (кукурузное масло и пантенол).

Полученное из орехов макадамии жирное масло поставляет в глубокие слои кожи фосфолипиды и жирные кислоты и по составу близко к спермацету — воскоподобному веществу, добываемому из морских млекопитающих (кашалотов). Оно содержит олеиновую (54—65%), пальмитолеиновую (16—23%), пальмитиновую (7—10%), стеариновую (2—5%), линолевую (1—3%), миристиновую (0,4—1,6%), арахидоновую (1,5—3%) жирные кислоты, витамины группы В, РР. Масло карите питает, смягчает и разглаживает кожу, улучшает микроциркуляцию и стимулирует клеточный метаболизм. Масло авокадо обладает выраженным увлажняющим, успокаивающим и заживляющим свойствами, содержит олеиновую (36—80%), пальмитиновую (7—32%), линолевую (6—18%), пальмитолеиновую (2—13%), стеариновую (0,5—1,5%),  $\alpha$ -линоленовую (0—5%) кислоты.

Благодаря содержанию Arlasilk®Phospholipid GLA (2,5%), полученного из масла огуречника и имеющего в составе 18—25%  $\gamma$ -линоленовой кислоты, происходит обогащение кожи необходимыми жирными кислотами. Экстракт масла огуречника укрепляет липидный барьер эпидермиса, ограничивая TEWL, повышает иммунитет кожи и снимает раздражение.  $\gamma$ -линоленовая кислота играет важную роль строительного материала клеток и тканей, является составным компонентом фосфолипидов мембран клеток и входит в состав керамидов межклеточного цемента.

Входящая в состав препаратов линии «Эмолиум» мочевины является натуральным увлажняющим фактором кожи. В здоровой коже содержится около 1% мочевины, которая, помимо увлажняющего, обладает противовоспалительным и противомикробным свойствами. Мочевина имеет низкую молекулярную массу, благодаря чему легко проникает в глубокие слои кожи, что способствует более выраженной гидратации кожи [40]. Глицерин, являясь гидратантом, проникает в глубокие слои кожи и препятствует TEWL.

Триглицериды кукурузного масла обеспечивают противозудный эффект. В их составе преобладают линолевая (40—48%), олеиновая (42—45%), линоленовая (1,2—1,8%) и пальмитиновая кислоты. Это масло отличается высоким содержанием токоферолов (до 0,1%). Противозудным свойством обладает и аллантоин.

Регенерация клеток эпидермиса и дермы достигается благодаря стимулирующему действию провитамина В<sub>5</sub> — пантенола.

Линия «Эмолиум» включает в себя увлажняюще-ожиривающие средства для ежедневного базового ухода за кожей в период ремиссии (крем и эмульсия для тела) и средства для ухода за кожей в периоды обострения, содержащие больше жиров и увлажнителей и оказывающие противозудное действие (специальные крем и эмульсия). Кремы предназначены

для нанесения на небольшие участки кожи и имеют более насыщенную текстуру, а эмульсии удобны для нанесения на распространенные поражения. Кроме увлажняюще-ожиривающих препаратов, косметическая линия «Эмолиум» включает средства гигиены: крем-гель для умывания, применяемый в качестве ежедневного базового средства очищения кожи в период ремиссии, и эмульсию для ванн, применяемую в качестве средства очищения кожи в периоды обострения.

Современное очищающее средство для пациентов с сухой и склонной к атопии кожей должно не только очищать кожу, но и содержать жировые добавки, восполняющие дефицит собственных липидов кожи. Использование крем-геля для умывания «Эмолиум» позволяет бережно очистить кожу, не разрушая водно-липидную мантию и не ошелоачивая ее, и оказывает увлажняющее действие за счет гиалуроната натрия. Эмульсия для купания «Эмолиум», содержащая 89,7% липидных веществ и обладающая моющими свойствами, помимо очищения, доставляет в глубину эпидермиса межклеточные липиды и создает на поверхности кожи липидную пленку, препятствующую TEWL.

Назначая пациентам синтетические детергенты (синдеты) с липидными добавками, не содержащие мыло, необходимо разъяснить правила использования этих препаратов: не использовать при мытье мочалку, не пытаться натереть кожу «до скрипа» (липидная добавка должна остаться на коже), аккуратно вытираться полотенцем, преимущественно промакивая кожу.

Помимо адекватного очищения кожи большое значение в лечении АД и других состояний, связанных с ее сухостью, приобретают средства базового ухода, которые, восстанавливая кожный барьер, препятствуют TEWL и повышению проницаемости кожи для аллергенов, а также корректируют ослабленную противомикробную защиту.

В настоящее время лечение нарушений кожного барьера часто заключается в первую очередь в применении «нефизиологических» липидов. Методы применения «нефизиологических» липидов создают мгновенный эффект: повышают эластичность и мягкость кожи, резко снижают TEWL за счет окклюзии, не восстанавливая более глубокие нарушения кожного барьера [41]. Уменьшение потери воды через поврежденную кожу с помощью физического, водонепроницаемого мембранного барьера не возвращает кожу в здоровое состояние и может замедлять процессы заживления кожных повреждений [42], в то время как водонепроницаемые мембраны способствуют постепенному его восстановлению [43]. Таким образом, в тех случаях, когда повреждение кожи приводит к нарушению эпидермальных липидов, наиболее целесообразно нанесение «физиологических» липидов с эквивалентными концентрациями холестерина, керамидов и жирных кислот.

Рецептура препаратов линии «Эмолиум» разработана с участием дерматологов и педиатров. Препараты серии «Эмолиум» получили положительную оценку центра здоровья ребенка (Польша). Они гипоаллергенны, не содержат красителей, ароматических веществ и пригодны для ухода за кожей детей старше 1 мес.

В семи исследовательских центрах Европейского Союза (Польша) проводилось восьминедельное исследование эмолиентных препаратов «Эмолиум» с участием 150 пациентов:

- 30 взрослых обоих полов с сухой кожей, склонной к атопии (1-я группа);
- 60 детей обоих полов в возрасте от 3 мес. до 7 лет (с разрешения опекунов), больных АД, диагностированным по критериям Ханнифина и Райки, с индексом SCORAD, не превышающим 20 баллов, без воспаления кожных покровов, в стадии ремиссии (2-я группа);
- 60 детей обоих полов в возрасте от 3 мес. до 7 лет (с разрешения опекунов), больных АД, диагностированным по критериям Ханнифина и Райки, с индексом SCORAD от 20 до 50 баллов (3-я группа).

Для ухода и очищения кожи во время исследования пациенты получали крем, специальный крем, крем-гель для умывания, эмульсию для ванн. Препараты линии «Эмолиум» применялись без дополнительной терапии или в сочетании с топическими глюкокортикостероидными средствами (ГКС — в зависимости от предписаний врача после индивидуального обследования). Пациенты двух экспериментальных этапов исследования получали препараты плацебо.

В процессе исследования оценивались динамика клинической картины АД (на основании изменения величины индекса SCORAD), выраженность нежелательных симптомов (зуд, покраснение, сухость кожи, ощущение жжения), косметические свойства препаратов (легкость нанесения, впитываемость, консистенция, запах).

В 1-й группе — 30 взрослых, больных АД, — использовали крем-гель для умывания (2 раза в день — утром и вечером) и крем (2 раза в день после крем-геля для умывания). На фоне применения препаратов линии «Эмолиум» отмечено значительное улучшение состояния кожи уже после 1-й недели их использования (рис. 1). Все симптомы, включающие зуд, жжение, покраснение и сухость кожи, уменьшились более чем на 30% уже после 1-й недели. После 4 нед. использования препаратов «Эмолиум» жжение и покраснение практически исчезли, а зуд и сухость уменьшились более чем на 60%. Состояние кожи оценивалось в начале исследования, а также спустя 1, 2 и 4 нед.

Во 2-й группе — 60 детей, больных АД (индекс SCORAD < 20 баллов), — использовали эмульсию для купания (2 раза в день — утром и вечером) и специальный крем (2 раза в день после эмульсии

для ванн). После первых 2 нед. использования препаратов линии «Эмолиум» было отмечено уменьшение индекса SCORAD более чем на 35% (рис. 2). У пациентов, применявших препараты «Эмолиум» в течение 8 нед., индекс SCORAD уменьшился на 76%. Этот результат почти на 20% выше, чем у пациентов, которые использовали препараты «Эмолиум» в течение первых 2 нед., затем стали применять препараты плацебо, а спустя 2 нед. вновь возобновили прием препаратов «Эмолиум» (индекс SCORAD уменьшился на 59%). Отмечено, что у пациентов, попеременно использовавших препараты линии «Эмолиум» и плацебо, индекс SCORAD уменьшался на фоне применения препаратов «Эмолиум» и увеличивался на фоне использования препаратов плацебо. Состояние кожи оценивалось в начале исследования, а также спустя 1—3, 5, 6 и 8 нед.

В 3-й группе — 60 детей, больных АД (индекс SCORAD > 20 баллов), — применяли топические ГКС, назначенные врачом по показаниям, использовали эмульсию для купания (2 раза в день — утром и вечером) и специальный крем (2 раза в день после эмульсии для ванн). Спустя 6 нед. после отмены кортикостероидов при продолжающемся использовании препаратов «Эмолиум» индекс SCORAD уменьшился на 75%. Этот результат оказался на 6% выше, чем у пациентов, которые в течение 2 нед. после отмены топических ГКС применяли плацебо, а затем вновь стали использовать препарат «Эмолиум» (рис. 3). У пациентов, использовавших после отмены топических ГКС только препараты плацебо, отмечалось значительное ухудшение состояния кожи. После 3 нед. применения плацебо индекс SCORAD

увеличился более чем на 10%. Состояние кожи улучшилось лишь после возобновления использования препаратов линии «Эмолиум». Через 3 нед. индекс SCORAD снизился более чем на 30%. Состояние кожи оценивалось в начале исследования, а также спустя 1—3, 5, 6 и 8 нед. [44].

Проведенное исследование подтверждает, что «Эмолиум» — это серия взаимно дополняющих друг друга эмолентов. У пациентов с легкой формой АД эти препараты могут применяться в качестве основного лечебно-профилактического средства ухода за кожей, а у пациентов с тяжелой формой заболевания — как препараты, дополняющие фармакологическое лечение.

У пациентов в стадии ремиссии с умеренно выраженным поражением кожи (индекс SCORAD < 20 баллов) препараты косметической линии «Эмолиум» быстро и надолго уменьшают интенсивность покраснения и сухости кожи, а также субъективных симптомов — зуда и жжения.

При тяжелых формах АД (индекс SCORAD > 20 баллов) применение препаратов «Эмолиум» в сочетании с топическими ГКС позволяет достичь значимого регресса клинических симптомов; улучшение состояния кожи отмечается уже после 1-й недели терапии.

Высокую клиническую эффективность исследуемой косметической линии подтверждает то, что при замене продуктов «Эмолиум» препаратами плацебо симптомы заболевания возобновлялись спустя неделю.

Косметические свойства продуктов «Эмолиум» получили высокую оценку пациентов и врачей, участвовавших в исследовании.

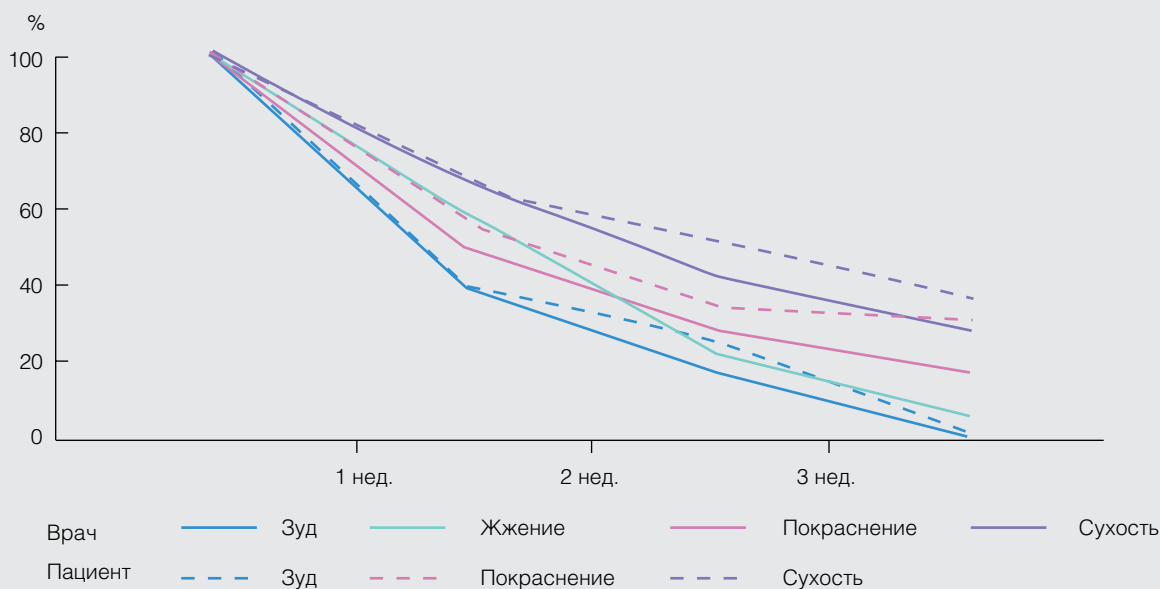


Рис. 1. Оценка регресса клинических симптомов АД врачом и пациентами 1-й группы

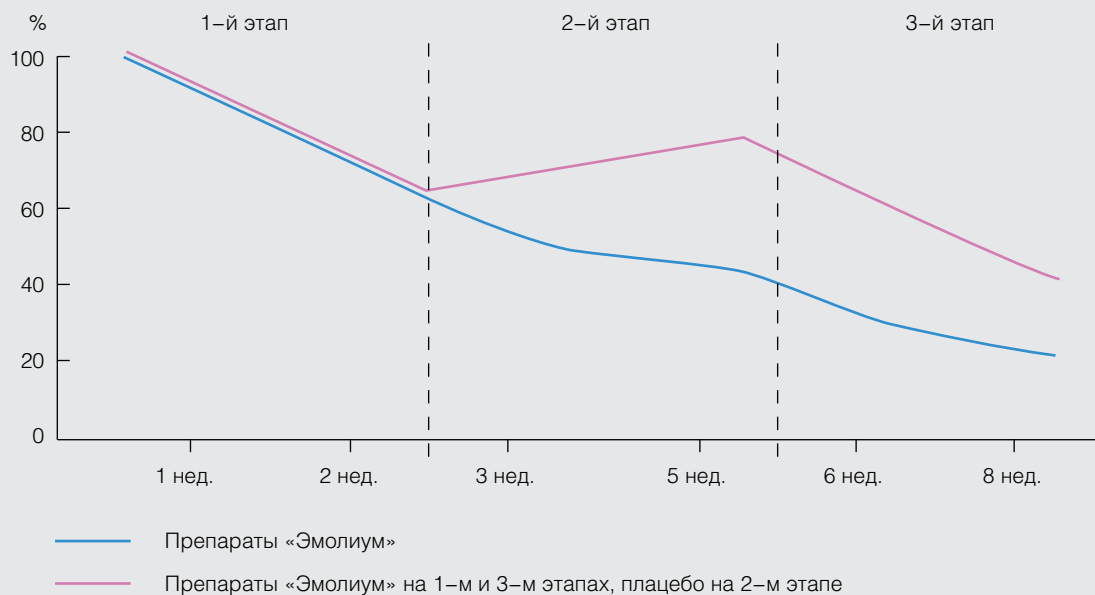


Рис. 2. Уменьшение величины индекса SCORAD у пациентов 2-й группы

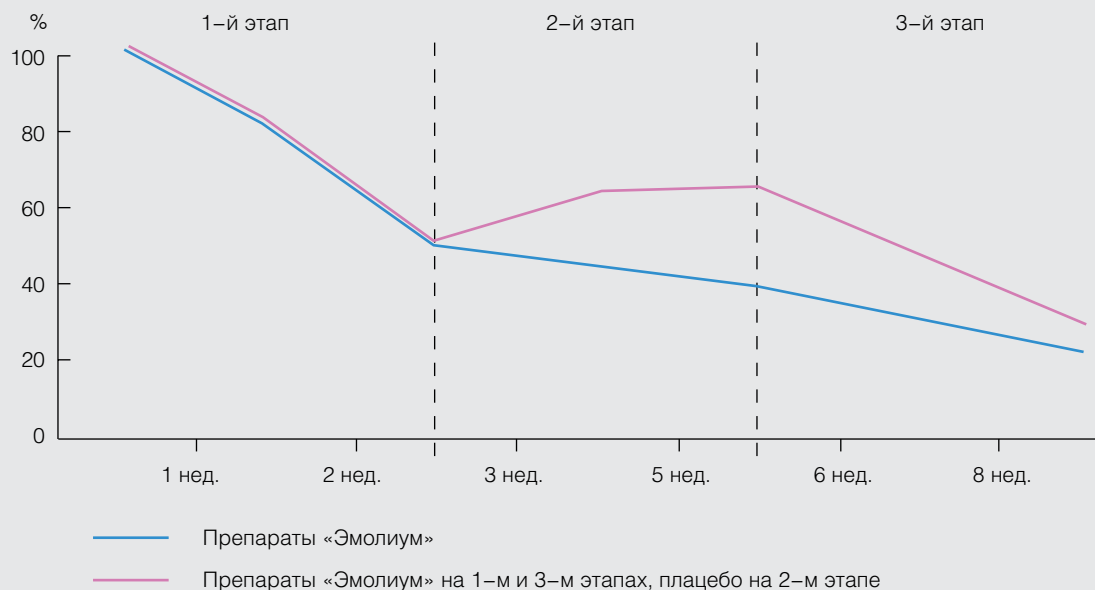


Рис. 3. Уменьшение величины индекса SCORAD у пациентов 3-й группы

Таким образом, регулярное использование средств базового ухода и очищения «Эмолиум» пациентами с АД и сухостью кожи различного генеза повышает эффективность топической глюкокортикоидной терапии, сокращает длительность лечения, улучшает состояние кожи и прогноз заболевания в целом.

### Литература

1. Дерматовенерология: учебник для студ. высш. мед. учеб. заведений / Е.В. Соколовский, Е.Р. Аравийская, К.Н. Монахов и др.; под ред. Е.В. Соколовского. М.: Издательский центр «Академия», 2005. 528 с.
2. Nilesh Morar, William O C M Cookson, John I Harper and Miriam F Moffatt. Filaggrin Mutations in Children with Severe Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* (2007) 127, 1667–1672; doi:10.1038/sj.jid.5700739; published online 15 February 2007.

3. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений // Рус. мед. журн., 2004. Т. 12, № 18. С. 1082—1084.
4. Fartasch, M. The Epidermal Lamellar Body: A Fascinating Secretory Organelle *Journal of Investigative Dermatology Bibliographic details*. 2004. Vol. 122, № 5. P. xi—xii.
5. Florinda María Busi. Barrera epidérmica en dermatitis atópica // *Rev Asoc Col Dermatol*. 2008 (Dec.). Vol. 16, № 4. P. 293, 301.
6. Swartzendruber DC, Wertz PW, Kitko DJ et al. Molecular models of the intercellular lipid lamellae in mammalian stratum corneum // *J. Invest. Dermatol*. 1989. Vol. 92. P. 251—257.
7. Baran R, Maibach HI. Textbook of cosmetic Dermatology / Martin Dunitz Ltd. 1998. С. 171—186, 203—224.
8. Roitman E, Elias PM. Human stratum corneum lipids: characterization and regional variations // *J. Lipid. Res*. 1983 Feb. Vol. 24, № 2. P. 120—30.
9. Fulmer AW, Kramer GJ. Stratum corneum lipid abnormalities in surfactant-induced dry scaly skin // *J. Invest. Dermatol*. 1986 May. Vol. 86, № 5. P. 598—602.
10. Mao-Qiang M et al. Exogenous non physiological vs physiological lipids: divergent mechanism for correction of permeability barrier dysfunctions // *Arch Dermatol*. 1995. Vol. 131. P. 809—876.
- 10a. Goldstein AM, Abramovits W. Ceramides and the stratum corneum: structure, function, and new methods to promote repair // *Int. J. Dermatol*. 2003. Vol. 42, № 4. P. 256—59.
11. Swartzendruber DC, Wertz PW, Kitko DJ, Madison KC, Downing DT. Molecular models of the intercellular lipid lamellae in mammalian stratum corneum // *J. Invest. Dermatol*. 1989 Feb. Vol. 92, № 2. P. 251—7.
12. Lampe MA, Burlingame AL, Whitney J, Williams ML, Brown BE, Roitman E, Elias PM. Human stratum corneum lipids: characterization and regional variations // *J. Lipid. Res*. 1983 Feb. Vol. 24, № 2. P. 120—30.
13. Madison KC. Barrier function of the skin: “la raison d’être” of the epidermis // *J. Invest. Dermatol*. 2003. Vol. 121, № 2. P. 231—41.
14. Sator PG, Schmidt JB, Honigsmann H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2003. Vol. 48. P. 352—8.
15. Arikawa J, Ishibashi M, Kawashima M, Takagi Y, Ichikawa Y, Imokawa G. Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by *Staphylococcus aureus* // *J. Invest. Dermatol*. 2002. Vol. 119. P. 433—9.
16. Руководство по дерматокосметологии / Под ред. Е.Р. Аравийской, Е.В. Соколовского. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. 632 с.
17. Fluhr JW, Kao J, Jain M, et al. Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity // *J. Invest. Dermatol*. 2001. Vol. 117, № 1. P. 44—51.
18. Mao-Qiang M et al. Fatty acids are required for epidermal permeability barrier function // *J. Clin. Invest*. 1993. Vol. 92. P. 791—798.
19. Mao-Qiang M et al. Exogenous non physiological vs physiological lipids: divergent mechanism for correction of permeability barrier dysfunctions // *Arch. Dermatol*. 1995. Vol. 131. P. 809—876.
20. Coderch L, López O, de la Maza A, Parra JL. Ceramides and skin function // *Am. J. Clin. Dermatol*. 2003. Vol. 4, № 2. P. 107—29.
21. Feingold K R et al. Cholesterol synthesis is required for cutaneous barrier function in mice // *J. Clin. Invest*. 1990. Vol. 86. P. 1783—1795.
22. Wuthrich B. Definition and diagnosis of intrinsic versus extrinsic atopic dermatitis / In: Bieber TaL, DYM. Atopic dermatitis. Marcel Dekker, Inc. 2002. P. 1—20.
23. Di Nardo A, Wertz P, Giannetti A, et al. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis // *Acta Derm. Venereol*. 1998. Vol. 78, № 1. P. 27—30.
24. Fluhr JW, Elias PM. Stratum corneum pH: formation and function of the ‘acid mantle’ // *Exogenous Dermatology*. 2002. Vol. 1, № 4. P. 163—75.
25. Eberlein-Konig B, Schafer T, Huss-Marp J, et al. Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children // *Acta Derm. Venereol*. 2000. Vol. 80, № 3. P. 188—91.
26. Food allergy, dermatologic diseases, and anaphylaxis PRACTALL Consensus Report Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report Cezmi A. Akdis, MD, a MuE beccel Akdis, MD, PhD, a Thomas Bieber, MD, PhD, b Carste 2006 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology doi:10.1016/j.jaci.2006.03.045n.
27. Rippe F, Schreiner V, Doering T, Maibach HI. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus aureus* // *Am. J. Clin. Dermatol*. 2004. Vol. 5. P. 217—23.
28. Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, Williams HC, Robinson DA, Duff GW, et al. Genetic association between an AACC insertion in the 39UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol*. 2004. Vol. 123. P. 62—6.
29. Alan D Irvine, McLean Breaking the (Un)Sound Barrier: Filaggrin Is a Major Gene for Atopic Dermatitis // *J. Invest. Dermatol*. 2006. Vol. 126. P. 1200—1202.
30. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR et al.: Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema // *Nat. Genet*. 2007. Vol. 39. P. 650—654.
31. Hoffjan S.; S. Stemmler. On the Role of the Epidermal Differentiation Complex in Ichthyosis Vulgaris, Atopic Dermatitis and Psoriasis // *Br. J. Dermatol*. 2007. Vol. 157, № 3. P. 441—449.
32. McGrath JA ; Uitto J. The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease // *Trends. Mol. Med*. 2008. Vol. 14, № 1. P. 20—7.
33. O’Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD: Filaggrin in atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008 (Epub ahead of print).
34. Henderson J, Northstone K, Lee S et al.: The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008. Vol. 121. P. 872—877.
35. Weidinger S, O’Sullivan M, Illig T et al.: Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008. Vol. 121. P. 1203—1209.
36. Brown S., Irvine A. Atopic eczema and the filaggrin story // *Semin. Cutan. Med. Surg*. 2008. Vol. 27. P. 128—137.
37. Stephan Weidinger, MD, Maureen O’Sullivan, MD, Thomas Illig, PhD, Hansjörg Baurecht, MSc, Martin Depner, MSc, Elke Rodriguez, MSc, Andreas Ruether, PhD, Norman Klopp, PhD, Christian Vogelberg, MD, Stephan K Weiland, MD, WH Irwin McLean, PhD, DSc, FRSE, Erika von Mutius, MD, Alan D Irvine, MD, Michael Kabesch, MD. Scratching below the surface: Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever and asthma in children // *JACI Highlights*. May 2008
38. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Сухость кожи. Причины и механизмы возникновения. Принципы коррекции // *Журн. дерматол. и косметол*. 2002. Т. 2. С. 10—13.
39. Hanofin J.M., Tofte S.J. Update on therapy of atopic dermatitis // *J. Allergy. Clin. Immunol*. 1999. Vol. 104 (3 Pt 2). P. 123—125.
40. Монахов К.Н., Холодилова Н.А. Применение препаратов «Эмолиум» при лечении больных atopическим дерматитом // *Клин. дерматол. и венерол*. 2009. Т. 5.
41. Adrian M. Goldstein, MD, PhD, and William Abramovits, MD. Ceramides and the stratum corneum: structure, function, and new methods to promote repair // *Int. J. Dermatol*. 2003. Vol. 42. P. 256—259.
42. Menon GK, Feingold KR, Moser AH et al. De novo sterol genesis in the skin. II. Regulation by coetaneous barrier requirements // *J. Lipid. Res*. 1985. Vol. 26. P. 418—427.
43. Grubauer G, Elias PM, Feingold KR. Transepidermal water loss the signal for recovery of barrier structure and function // *J. Lipid. Res*. 1989. Vol. 30. P. 323—333.
44. Adamski Z., Kaszuba A., Placek W. Wieloosrodkowe badanie skuteczności preparatów emolienacyjnych z linii Emolium, informacja naukowa: Nepentes S.A. 2007.