

# ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АКВАПОРИНОВОГО МЕХАНИЗМА ГИДРАТАЦИИ КОЖИ В ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИИ

*Беловол А.Н., Ткаченко С.Г.*

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Резюме.** *Статья представляет собой обзор современной научно-медицинской литературы по вопросам изучения аквапоринов кожи и их механизма гидратации в дерматологической и косметологической практике.*

**Ключевые слова:** *аквапорины, кожа, гидратация кожи*

## ВВЕДЕНИЕ

Гидратация кожи – параметр, определяемый суммарной состоятельностью препятствующих испарению воды барьеров (липидная пленка, эпидермальный барьер), функциональностью натурального увлажняющего фактора, а также работой структур, насыщающих эпидермис влагой (дерма и микроциркуляторное русло). Однако, в последнее время внимание ученых обращено к системе аквапоринов кожи как к компоненту эпидермиса, который участвует в перераспределении влаги и может играть определенную роль в патогенезе дерматозов и косметических недостатков кожи.

**Целью работы** был поиск и изучение экспериментальных и клинических научных публикаций, имеющих практическую ценность для современной дерматологии и дерматокосметологии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование представляет собой анализ современной научно-практической медицинской литературы по вопросам изучения строения, свойств, адаптационных возможностей системы аквапоринов кожи. Особое внимание уделяли научным

исследованиям о нарушении аквапоринового механизма гидратации при дерматозах и возможностям восстановления системы аквапоринов в коже. Использовали следующие электронные ресурсы: The National library of medicine (USA): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI): <http://www.sciencedirect.com>, National Institute for Health and Clinical Excellence (UK): <http://www.nice.org.uk>, American Society for Aesthetic Plastic Surgery, Cosmetic Surgery <http://www.surgery.org>, Medscape: <http://www.eguidelines.co.uk>. Поиск отдельных данных в интернете производился с помощью поисковых систем [www.google.com](http://www.google.com) и [www.google.com.ua](http://www.google.com.ua). Для анализа были отобраны современные научные источники – не старше 10 лет, более старые включались только в случае исключительной важности информации, однако не более 20% от общего количества использованной литературы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### **Аквапорины: строение и функции.**

Открытие аквапоринов и учение о структуре ионных каналов было отмечено в 2003 году Нобелевской премией по химии, которую получили основоположники данного

направления Peter Agre and Roderick MacKinnon [5]. Аквапорины (AQP) - интегральные мембранные протеины, формирующие водные каналы и облегчающие транспорт воды в различных органах: в ренальных канальцах, тканях глаза, ЖКТ, мозге, а также в коже. Это семейство мелких (30 kDa) трансмембранных белков, включающих 13 изоформ у животных, классифицируемых как AQP 0 - 12. В клеточных мембранах они распределяются как гомотетрамеры. Каждая субъединица тетрамеров состоит из 6 спиралевидных доменов и содержит в себе водную пору. Аквапорины могут формировать полимеры с независимо функционирующими порами [36].

Функционально AQP могут быть классифицированы на два субтипа: AQP 1, 2, 4, 5 и 8, которые транспортируют только воду и AQP 3, 7, 9 и 10, которые кроме воды могут проводить и другие субстанции, такие как глицерол и мочевины [34]. В коже человека преобладают водные каналы аквапорина-3 (AQP-3), проходимые для воды и глицерола.

На сегодняшний день известно, что функционально белки-аквапорины обеспечивают транспорт воды и, в некоторых случаях, других мелких растворов, глицерола и мочевины пассивно вдоль осмолярного градиента [9]. Они играют важную роль в трансэпителиальном транспорте жидкостей, в том числе в мочеконцентрирующей системе и в секреции жидкости железами, а также в механизме отека тканей под воздействием стресса, например при отеке мозга после сотрясения или инфекции. Было показано, что аквапорины вовлечены в миграцию клеток, метаболизм жира, гидратацию кожи и процессы биосинтеза. Они также могут играть определенную роль в нервной сигнальной трансдукции, регуляции объема клеток и физиологии органелл [40]. Есть данные, что транспортная функция аквапоринов может не специфически угнетаться ртутными сульфгидрильно-неактивными соединениями, например  $HgCl_2$  [32, 37, 39]. Однако, селективный, не токсичный, хорошо изученный ингибитор аквапоринов до сих пор не известен.

### **Функциональное значение системы аквапоринов в коже.**

Известно, что клетки кожи человека экспрессируют различные аквапорины [13, 14]. Матричная РНК (мРНК) AQP -1 была идентифицирована в дермальных эндотелиальных клетках, дермальных фибробластах и меланоцитах. Матричная РНК AQP 10 - в кератиноцитах, а AQP 9 - в дифференцирующихся кератиноцитах, моноцитах и дендритических клетках моноцитарного происхождения [30]. Моноциты также экспрессируют AQP-10, тогда как дендритические клетки моноцитарного происхождения демонстрируют наличие матричной РНК AQP-3. Также мРНК AQP -9 была выявлена в преадипоцитах, в то время как дифференцированные адипоциты экспрессируют мРНК AQP-7, а клетки потовых желез экспрессируют AQP-5. Таким образом, вплоть до 6 различных аквапоринов (AQP 1, 3, 5, 7, 9, 10) могут селективно экспрессироваться клетками человеческой кожи. При этом AQP-1 и AQP-5 строго водные каналы, AQP-3, 7, 9, и 10 проницаемы как для воды, так и для глицерола. Авторы исследования [30] часто обнаруживали матричные РНК для 2 различных акваглицеропоринов в одном типе клеток, что возможно зависело от степени дифференцировки клетки.

Есть мнение, что именно AQP-3 наиболее значимы для гидратации кожи. Экспрессия AQP3 в плазматической мембране человеческих эпидермальных кератиноцитов впервые была обнаружена в 1998 году [15] и их роль как pH-чувствительных водных каналов была подтверждена позднее [16, 17]. Присутствующие в почках, в мочевом, респираторном и пищеварительном тракте AQP-3 изобилуют в цитоплазматических мембранах кератиноцитов эпидермиса кожи человека, что было доказано сравнительно недавно [17]. AQP-3 локализуется в базальном или супрабазальном слое эпидермиса, экспрессируются всеми живыми эпидермальными слоями от базального до гранулезного и исчезают в роговом слое. Их распределение в пространстве коррелирует с содержанием воды; базальные

и супрабазальные живые слои содержат 75% воды, в то время как роговой слой только 10% - 15% воды. Таким же образом ведет себя и кислотность кожи: будучи около 5 на поверхности она повышается до 7 под роговым слоем. Поэтому, рН чувствительные водные AQP-3 каналы ингибируются кислой рН, что также усиливает непроницаемость гранулокорнеоэпидермального пространства [17]. Неоднородность в содержании воды между зернистым и роговым слоями существенна для структуры эпидермиса, поскольку низкая гидратация рогового слоя позволяет высокоорганизованным водно-липидным ламеллярным структурам существовать между кератиноцитами.

Функция проводимости воды в коже происходит путем осмотического градиента под роговым слоем, где проницаемость воды преимущественно регулируется опосредованно AQP-3. В этом контексте AQP3-регулируемое удержание воды жизнеспособными слоями эпидермиса повышает гидратацию кожных слоев под корнеальными рядами клеток. Высокая концентрация растворенных веществ ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}$ ) и низкая концентрация воды (13–35%) в поверхностных слоях рогового слоя формирует устойчивый градиент растворимых веществ и воды из кожной поверхности к жизнеспособным эпидермальным кератиноцитам [35, 41-43].

Тем не менее, взаимоотношения между транспортом жидкости кератиноцитами и гидратацией рогового слоя также как и молекулярные механизмы транспорта жидкости через эпидермальные кератиноциты все еще плохо понятны. Есть мнение, что AQP-3 усиливают трансэпидермальную проходимость воды, защищая роговой слой от испарения влаги с кожной поверхности и/или увеличивают градиент воды на всем протяжении слоев эпидермальных кератиноцитов [17]. Однако, как известно, увеличение ТЭПВ неизбежно должно усиливать испарение воды через поверхность кожи. В человеческих кератиноцитах осмотический стресс приводит к увеличению мРНК AQP-3. Таким образом, можно предположить, что эпидермальные

аквапорины не являются константой, а реагируют на изменяющиеся физико-химические условия [30]. В исследовании, оценивающем функциональную экспрессию AQP-3 в коже человека выявлено, что проницаемость воды человеческих эпидермальных кератиноцитов ингибировалась ртутью и низким рН, которые были стойко связаны с AQP-3 [17]. Возможно, высушивающее действие кислотных пилингов связано не только с эксфолиацией, нарушением барьеров и повышением ТЭПВ. Возможное развитие дезорганизации работы аквапоринов при действии кислотных косметологических процедур может стать мишенью для адекватной коррекции средствами, влияющими на метаболизм этих трансмембранных протеинов.

Некоторые исследования обнаружили существенное уменьшение воды и проницаемости глицерола у AQP3-нулевых мышей, подтверждающее мнение, что аквапорины-3 функционируют как плазменная мембрана транспорта вода/глицерол в эпидермисе [24]. В коже взрослых грызунов AQP-3 был преимущественно идентифицирован в базальноклеточном слое [14, 20, 38]. В течении развития кожи грызунов, он также найден в супрабазальном слое и экспрессия мРНК AQP-3 была в несколько раз выше в эмбриотической коже, нежели в коже взрослых особей. По мнению авторов исследования, экспрессия и клеточная локализация свидетельствуют о возможной роли аквапоринов в усилении трансэпидермальной потери воды в незрелой коже [38].

Аквапорин-3 как известно транспортирует воду, глицерин и предположительно мочевины [29]. Он может ингибироваться  $\text{HgCl}_2$  и низким рН [44] и регулируется р73, членом р53 семейства, которое индуцирует задержку клеточного цикла и апоптоз, а также необходим для нормального неврологического развития и воспалительного ответа [46]. В мышечных кератиноцитах AQP-3 солокализуется с фосфолипазой D2 в мембранных микродоменах (липидные массы). Он также может транспортировать глицеролфосфолипазу D2, которая синтезирует биоактивный

липид фосфатидилглицерин, вовлеченный в функционирование кератиноцитов [45,46]. Индукция дифференцировки кератиноцитов мышью 1,25-дигидроксивитамином D3 или высокой концентрацией экстрацеллюлярного кальция приводит к подавлению мРНК AQP-3 [45].

### **Практическое значение аквапоринов в дерматокосметологии**

Контроль содержания воды - центральный элемент физиологии кожи и ее сохранения [31]. Вода незаменима для нормального функционирования кожи, необходима для выживания живых клеток, также содержание воды в роговом слое важно для определения внешнего вида кожи, метаболизма, механических свойств и барьерной функции [6, 12, 33]. Возможно, параметры влажности кожной поверхности выполняют биосенсорную роль, поскольку гидратация рогового слоя напрямую связана с эпидермальной гиперплазией и воспалением [4, 27]. Гидратация эпидермиса зависит от транспорта воды и растворов в живых слоях эпидермальных кератиноцитов, доставки воды из организма, водосвязывающей способности рогового слоя и ТЭПВ. Транспорт воды и растворов может происходить трансцеллюлярно, то есть через клетки сквозь аквапорины, а также парацеллюлярно, через экстрацеллюлярное пространство, то есть плотные соединения.

Считается, что работа аквапоринов кожи отражается на параметрах гидратации и эластичности органа. Так, у AQP3-дефицитных мышей снижены гидратация кожи, эластичность, и замедлено восстановление барьера [20, 28, 24]. Только добавление глицерола в этом эксперименте улучшало состояние кожи [21]. Кожные заболевания, ассоциируемые с нарушением барьера и сниженной гидратацией кожи, также имеют тенденцию к уменьшению экспрессии AQP-3. Было обнаружено [14], что экспрессия AQP-3 обратно коррелировала с тяжестью состояния пациентов, страдающих экземой с явлениями спонгиоза. В исследовании на 3 группах пациентов (1 - с тяжелым спонгиозом, 2- с экземой и средней

тяжести спонгиозом, и 3- с экземой) авторы показали что:

- 1) AQP-3 нормально экспрессировались у всех пациентов с нормальным эпидермисом
- 2) водные каналы отсутствовали в регионах с интерцеллюлярным отеком.

При спонгиозе экспрессия AQP-3 обратно коррелировала с тяжестью заболевания, подтверждая, что возможна взаимосвязь между дефектом движения жидкости (выражающемся в отсутствии AQP-3) и интерцеллюлярным отеком. Этот результат показал, что AQP-3 также могут играть роль в предотвращении аккумуляции избытка воды в тканях, таких как эпидермис. При атопической экземе нарушение регуляции AQP-3 было обнаружено на белковом уровне. Иммуноокрашивание выявило повышение интенсивности специфического сигнала, особенно в шиповатом слое. Также, в коже вне высыпаний было выявлено небольшое нарушение окрашивания AQP-3 [25]. Авторы сделали вывод, что повышение экспрессии AQP-3 приводит к повышению транспорта воды через эпидермис в роговой слой и, возможно, в комбинации с редуцированной водоудерживающей способностью рогового слоя у пациентов с атопической экземой вызывает повышение потери жидкости и сухость кожи.

Интрацеллюлярное пространство осмотически контролируется сберегающими молекулами и функциями. Этот контроль частично важен в эпидермисе, подвергающемся сухости из-за воздействия окружающей среды. AQP-3 играют важную роль в осмотическом контроле. В одном исследовании экспрессия AQP3 усиливалась при культивировании человеческих кератиноцитов в условиях осмотического стресса, а именно под воздействием высоких концентраций NaCl, сорбитола, маннитола, сукрозы и глюкозы [30]. AQP-3 также накапливались в эпидермисе человеческой кожи после повреждения барьера, вызванного серией обработок липкой лентой или удалением липидов эфиром/ацетоном 1/1 v/v [18]. Индукция экспрессии AQP-3 была сопряжена с интенсивностью стресса и обнаруживалась в диапазоне 24 часа после на-

рушения барьера. Более того, выраженное кратковременное снижение экспрессии профилагтрина и филагтрина было выявлено в течение 3 часов после стресса и показатели возвращались в норму в течение 24 часов [18]. Филаггрин удерживает сжатые микрофиламенты внутри кератиноцитов и определяет дифференцировку внутри кератиноцита. После гидролиза филаггрин обеспечивает натуральный увлажняющий фактор преимущественно аминокислотами (40% w/w в NMF), L-глутамин и L-глутаминовыми дериватами, пирролидонкарбоновой кислотой (12% w/w в NMF). Таким образом, объясняя результаты этого исследования, авторы выдвинули гипотезу, что в случае осмотического стресса при нарушении барьера, филаггрин деградируется и генерирует новые компоненты NMF как немедленный ответ на дегидратацию. Как замедленный отсроченный ответ, увеличивается аквапориновая сеть, демонстрируя сокоординацию между филаггрином и AQP-3. Именно это взаимодействие может обеспечивать необходимое богатое водой микроокружение клеток для восстановления кожного барьера.

Экспрессия AQP-3 водных каналов значительно нарушается с возрастом и при хронической солнечной экспозиции. При этом, в эпидермисе наблюдается дефект осмотического равновесия, что подтверждается сухостью кожи у возрастных пациентов и на участках кожи, открытых для инсоляции [23]. Авторы недавнего исследования изучали экспрессию AQP-3 кожи лица у 41 здоровых азиатских женщин 20-80 лет [1, 3]. Данные непрямои иммунофлюоресценции показали значительное уменьшение экспрессии AQP-3 в эпидермисе лица по сравнению с защищенными от солнца участками кожи. Эти результаты подтверждают, что экспрессия этого протеина модифицируется хроническим ультрафиолетовым облучением. Интересно, что связанное с инсоляцией снижение было выявлено только у женщин старше 40 лет, то есть обнаруженный дефицит аквапоринов-3 при хронической солнечной экспозиции зависел от возраста. Более того, в зонах под-

верженных инсоляции, большая солнечная экспозиция индуцировала более низкую экспрессию AQP-3. Эти результаты показывают, что экспрессия AQP-3 водных каналов существенно нарушается с возрастом и при хронической инсоляции, а в эпидермисе может происходить нарушение осмотического равновесия с развитием ксероза, манифестирующего у возрастных пациентов на участках, подвергавшихся избыточной инсоляции.

В другом исследовании экспрессию AQP3 обнаружили в нормальных человеческих кератиноцитах и кожных фибробластах у 60 пациентов различного возраста. Были использованы современные методы: иммуногистохимия, иммуноцитохимия, обратная транскриптно-полимеразная цепная реакция и вестерн-блоттинг. Уровень аквапоринов-3 снижался с повышением возраста, как в дерме, так и в культуре кератиноцитов. При этом продемонстрировано существенное различие в экспрессии AQP3 между тремя возрастными группами ( $P < 0.05$ ). В фибробластах экспрессия AQP-3 была существенно снижена в группе старше 60 лет по сравнению с 30–45 летними ( $P < 0.05$ ) и младше 20 лет ( $P < 0.05$ ). Авторы сделали вывод, что AQP-3 может быть вовлечен и в процесс хронобиологического старения в защищенной от инсоляции коже [3].

#### **Аквапорины и плотные соединения**

Помимо аквапоринов, в эпидермисе есть и другие структуры, препятствующие испарению межклеточной воды живых слоев эпидермиса. Это плотные межклеточные соединения, состоящие из более чем 40 трансмембранных (клаудины, окклюдин и адгезионные молекулы) и бляшечных протеинов (запирающая зона). Комбинация этих протеинов формирует полупроницаемый барьер между клеточной мембраной, затрудняя прохождение воды через пространство между эпидермальными клетками. Ионы или жидкость должны фактически диффундировать или активно транспортироваться через клетки, чтобы пройти в ткани [7]. Клаудины, окклюдины и адгезионные молекулы главным

образом ответственны за контроль проницаемости воды. Клаудин 1-дефицитные мыши умирали на следующий день после рождения от непомерной трансэпидермальной потери воды [8]. Наличие организованного плотного контакта и интактный барьер рогового слоя гарантируют низкую трансэпидермальную потерю воды. При заболеваниях, сопровождающихся ксерозом кожи и нарушением барьера (вульгарный псориаз, вульгарный ихтиоз) дислокация протеинов плотных соединений может быть нарушена. Например, протеины, которые должны экспрессироваться гомогенно по всему эпидермису, могут быть предпочтительно экспрессированы в верхних или нижних его слоях. Считается, что экспрессия AQP-3 связана с экспрессией других эпидермальных протеинов, вовлеченных в сохранение воды, а именно клаудина и филаггрина [23].

Вопрос о том как экспрессия аквапоринов связана с экспрессией других эпидермальных протеинов вовлеченных в сохранение воды изучался в недавнем исследовании кожные биоптатов голени 30 здоровых европейских женщин с сухой и нормальной кожей. Статистический анализ данных иммунофлюоресценции показал, что экспрессия AQP-3 и клаудин-1 обратно коррелировала с экспрессией CD44 -рецептора гиалуроната. Клаудин-1 является протеином плотного соединения, закрывающим интерцеллюлярное пространство для воды. Это исследование подтвердило что клаудин-1 может ограничивать парациеллюлярное движение воды в то время как AQP-3 способствует трансцеллюлярному течению воды. Низкое содержание клаудин-1 может способствовать аккумуляции воды и транспорту в открытые экстрацеллюлярные пространства, характеризующиеся высокой экспрессией CD 44 [10].

### **Перспективы использования аквапоринов в косметических и топических лекарственных средствах**

Представленность и изменчивость аквапоринов в клетках человеческой кожи предполагает, что эти каналы могут играть важ-

ную роль в физиологии кожи. AQP могут быть ключевыми протеинами – мишенью для улучшения резистентности и качества кожной поверхности, для улучшения возрастной кожи и фотоповрежденной сухости. В настоящее время, только экстракт травы *Ajuga turkestanica* - растения из Центральной Азии - продемонстрировал влияние на регуляцию AQP-3 [22]. В эксперименте водно-спиртовой экстракт (70/30 v/v) *Ajuga turkestanica* увеличивал экспрессию AQP-3 в человеческом эпидермисе через 17 дней применения. Более того, половинные срезы леченого эпидермиса показали увеличение эпидермальной пролиферации и дифференцировки в динамике лечения. По данным электронной микроскопии роговой слой стал высококомпактным, заметно толще и более четко дифференцирован. Электронные микроснимки также показали более четкую дифференцировку десмосом, утолщенный роговой конверт, истонченные корнеоциты с узким интерцеллюлярным пространством, более многочисленные корнеодесмосомы и хорошо ориентированную кератиновую сеть, соединенную с десмосомальными структурами. Экстракт *Ajuga turkestanica* (0.3% w/w) был введен в комплекс эмульсии масло в воде и наносился 2 раза в день 21 день на кожу предплечья 15 женщинам волонтерам 22-56 лет. Авторы обнаружили существенное снижение ТЭПВ с 7 по 21 дни в леченых областях по сравнению с контрольной областью, демонстрируя, что лечение улучшало восстановления эпидермального барьера. Этот результат указывает, что рецептуры, содержащие активный экстракт *Ajuga turkestanica*, увеличивающий экспрессию AQP-3 и улучшающий дифференцировку кератиноцитов человеческого эпидермиса, будет улучшать барьерные структуры и восстанавливать человеческую кожу [11]. *Ajuga turkestanica* включается сегодня в рецептуры как ингредиент высокоэффективной косметики.

### **Вторая жизнь глицерола**

Глицерол является эндогенным хумектантом, способствующим гидратации рого-

вого слоя [26]. Дефицитные по AQP-3 мыши кроме изменения концентрации мочевины, показали также редуцированную гидратацию рогового слоя, изменение эластичности кожи, ослабление восстановления барьера и задержку заживления ран [17, 24]. У этих мышей не удалось выявить различий в структуре рогового слоя, его ионного состава, в составе липидов и свободных аминокислот. Однако, было значительное уменьшение содержания глицерола в роговом слое и эпидермисе, что может быть вызвано нарушением транспорта глицерола внутри эпидермиса и в роговом слое [20, 21]. Эпидермальные аквапорины-3 AQP-3 дефицитных мышей показали редуцированную в 4 раза проходимость воды и в 2 раза сниженную проходимость глицерола [24]. Эти изменения AQP-3 дефицитных мышей не устранялись в гиперувлажненной окружающей среде или окклюзией, что свидетельствует об аномальной влагоудерживающей способности, но не подтверждает усиление трансэпидермальной потери воды [24]. Следовательно, нарушения гидратации корнеального слоя, эластичности, восстановления барьера могут быть скорректированы добавлением глицерола – хумектанта, транспортируемого AQP-3 [21]. Эти же исследователи [21] показали, корректирующий эффект глицерола у AQP-3 дефицитных мышей. Содержание воды в роговом слое было в 3 раза ниже у AQP-3-нулевых мышей по сравнению с дикими мышами, но было почти одинаковым после топического или системного назначения глицерола в количестве, нормализующем содержание глицерола в роговом слое. Орально назначаемый глицерол полностью корректировал редуцированную кожную эластичность у AQP3-нулевых мышей и замедленное восстановление барьера. Анализ кинетики глицерола показал сниженный транспорт глицерола из крови в роговой слой у аквапорин-3-нулевых мышцах, который вызывал замедленный биосинтез липидов. Эти данные обеспечили наглядность физиологической роли транспорта глицерола акваглицеропоринами и показали, что глицерол - важная детерминанта сохранения воды в

роговом слое, его механической и биосинтетической функции. Полученные данные предоставили научную базу для более чем 200-летнего использования глицерина, когда этот компонент включался эмпирически в косметику и медицинские рецептуры.

Известно, что себум является натуральным эмульгатором. Мыши с гипоплазией сальных желез имеют низкую гидратацию рогового слоя и низкое содержание глицерола в роговом слое [19]. Однако, глицерол может иметь и не себацеарное происхождение, что объясняет нормальную гидратацию рогового слоя у препубертатных детей. Глицерол может быть транспортирован из микроциркуляторного русла в базальные клетки с помощью AQP-3 каналов [20]. Важность глицерола подтверждается тем фактом, что топический глицерол восстанавливает гидратацию у себодефицитных мышей, тогда как топические себацеарные липиды - нет [19]. Все эти исследования демонстрируют непреходящую важность глицерола для кожной гидратации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Водный гомеостаз эпидермиса важен для внешности и физических способностей кожи также, как для водного баланса организма. Это зависит от множества факторов, качества барьера, поглощения воды эпидермисом, содержания водоудерживающих хумектантов, наружной влажности. Аквапорины (AQPs) - это поры в плазматической мембране клеток. Водный транспорт посредством аквапоринов и акваглицеропоринов и глицериновый транспорт через акваглицеропорины - важны для кожной гидратации. AQP показали себя как ключевые протеины в улучшении резистентности, текстуры и качества кожной поверхности. При дерматозах, сопровождающихся повышенной ТЭПВ и редуцированной гидратацией рогового слоя повреждена экспрессия AQP3. Результаты недавних исследований показали, что экспрессия AQP-3 водных каналов сильно повреждается с возрастом и при хронической инсоляции, а дефект осмотического равновесия может

приводить к сухости кожи обнаруживаемой у возрастных пациентов и на участках подвергавшихся избыточной инсоляции.

В итоге, фармакологическое и косметическое использование аквапоринов и стимуляторов их синтеза перспективно для лечения состояний кожи, вызванных чрезмерной или сниженной гидратацией. Вышеприведенные результаты экспериментальных исследований показали, что отсутствие аквапоринов приводит к межклеточному отеку. Это демонстрирует дренирующий потенциал топических аквапоринов и их стимуляторов, возможность предотвращения аккумуляции воды в эпидермисе и возможность исполь-

зования их в лечении дисгидротических состояний. В тоже время избыток аквапоринов при несостоятельном эпидермальном барьере может стать причиной ксероза кожи. Теоретически в этом случае возможна обратная реакция – сухость кожи при использовании топических аквапоринов или их стимуляторов. Интересным является и возможность коррекции аквапориндефицитных состояний и себодефицитных состояний глицерином, продемонстрированная в экспериментах на мышах. Все эти данные свидетельствуют о том, что регидратация кожи – процесс многофакторный, требующий дальнейшего изучения и накопления практического опыта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aquaporin-3 expression decreases with ageing and sun-exposure in the human epidermis [abstract] / M. Juan, M. Bonnet-Duquennoy, E. Noblesse et al. // *J Invest Dermatol.* –2005. – N 125. – P. 3. – Abstract 57.
2. Aquaporins as potential drug targets / F. Wang, X.C. Feng, Y.M. Li et al. // *Acta Pharmacol Sin* – 2006. – N 27(4). – P. 395-401
3. Aquaporin-3 gene and protein expression in sun-protected human skin decreases with skin ageing / Li Ji et al. // *Australasian Journal of Dermatology* . – 2010. – May – P. 106-112
4. Ashida Y. Epidermal interleukin-1 alpha generation is amplified at low humidity: implications for the pathogenesis of inflammatory dermatoses / Y.Ashida, M.Ogo, M.Denda // *Br. J. Dermatol.* – 2001. – N 144. – P. 238-243 .
5. Baumann L. *Cosmetic Dermatology principles and practice* second edition. McGraw-Hill, 2009.-366 p.
6. Blank I.H. Cutaneous barriers // *J. Invest. Dermatol.* – 1965. –N 45. – P. 249-256.
7. Brandner J. M.. Pores in the epidermis: aquaporins and tight junctions // *International Journal of Cosmetic Science.* – 2007. – V. 29. – Iss. 6. – P. 413-422.
8. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice / M. Furuse, M. Hata, K. Furuse et al. // *J. Cell. Biol.* – 2002. – 156(6). – P. 1099-1111
9. Control of the selectivity of the aquaporin water channel family by global orientational tuning / E Tajkhorshid. et al. // *Science.* –2002. – 296. – P. 525-530.
10. Correlation in AQP3, CD44 and claudin-1 expression inhuman skin epidermis [abstract]. / R. Sougrat, J.M. Verbavatz, C. Gondran et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – N 121. – P. 1. – Abstract 560
11. Effect of an *Ajuga turkestanica* extract on aquaporin 3 expression, water flux, differentiation and barrier parameters of the human epidermis / M Dumas, C. Gondran, P. Barre et al. // *Eur J Dermatol.* – 2002. –Vol. 12(6). – N XXV-XXVI.
12. Environmental effects on the functions of the stratum corneum./ H.Tagami, H.Kobayashi, X.S. Zhen et al. // *J. Investig. Dermatol. Symp.* – 2001. – Proc. 6. – P. 87-94
13. Expression of aquaporins in cells from human skin [abstract] / M. Boury-Jamot, M. Tailhardat, B. Le Varlet, M. Dumas, J.M. Verbavatz // *J. Invest Dermatol.* – 2004. – Vol. 123. –P. 2. – Abstract 43.

14. Expression and function of aquaporins in human skin is aquaporin-3: Is aquaporin-3 just a glycerol transporter? / M. Boury-Jamot, R. Sougrat, M. Tailhardat et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2006. – N 1758. – P. 1034-1042.
15. Functional expression of AQP3 in human epidermis and keratinocyte cell cultures [abstract] / R. Sougrat, M. Morand, C. Gondran et al. // *Mol Biol Cell.* – 1998. – N 9. – P. 499. – Abstract 93
16. Functional expression of AQP3 in human epidermis and keratinocyte cell cultures / R. Sougrat et al.: In: *Molecular Biology and Physiology of Water and Solute Transport* / Hohmann S, Nielsen S, eds. – New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000. – P. 179-183.
17. Functional expression of AQP3 in human skin epidermis and reconstructed epidermis / R. Sougrat, M. Morand, C. Gondran et al. // *J Invest Dermatol.* – 2002. – N 118. – P. 678-685
18. Gasser P. Induction of aquaporin-3 expression and filaggrin degradation in human epidermis after skin barrier disruption [abstract] / P. Gasser, E. Lati, M. Dumas // *J. Invest. Dermatol.* – 2004. – N 123. – P. 2. – Abstract 11.
19. Glycerol regulates stratum corneum hydration in sebaceous gland deficient (asebia) mice / J.W. Fluhr, M. Mao-Qiang, B.E. Brown et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – N 120. – P. 728
20. Hara M. Selectively reduced glycerol in skin of aquaporin-3-deficient mice may account for impaired skin hydration, elasticity, and barrier recovery / M. Hara, T. Ma, A.S. Verkman // *J. Biol. Chem.* – 2002. – N 277(48). – P. 34-35
21. Hara M. Glycerol replacement corrects defective skin hydration, elasticity, and barrier function in aquaporin-3-deficient mice / M. Hara, A.S. Verkman // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2003. – N 100 (12). – P. 7360-7365
22. Histological variation of Japanese skin with ageing. / M. Dumas, S. Langle, E. Noblesse et al. // *Int.J. Cosmet. Sci.* – 2005. – N 27. – P. 47-50
23. Hydrating skin by stimulating biosynthesis of aquaporins / M. Dumas et al // [Journal of Drugs in Dermatology.](#) – 2007. – June. – P. 43-46
24. Impaired stratum corneum hydration in mice lacking epidermal water channel aquaporin-3 / T. Ma, M. Hara, R. Sougrat et al. // *J Biol Chem.* – 2002. – N 277. – P. 17147-17153.
25. Increased expression of aquaporin 3 in atopic eczema / M. Olsson, A. Broberg, M. Jernas et al. // *Allergy.* – 2006. – N 61. – P. 1132-1137
26. Is endogenous glycerol a determinant of stratum corneum hydration in humans / E.H. Choi, M.Q. Man, F. Wang et al. // *J Invest Dermatol.* – 2005. – Vol. 125. – P. 288
27. Low humidity stimulates epidermal DNA synthesis and amplifies the hyperproliferative response to barrier disruption: implication for seasonal exacerbations of inflammatory dermatoses / M. Denda, J. Sato, T. Tsuchiya et al // *J. Invest. Dermatol.* – 1998. – N 111 – P. 873-878
28. Lung fluid transport in aquaporin-5 knockout mice / T. Ma, N. Fukuda, Y. Song et al. // *J Clin Invest* – 2000. – N 105(1). – P. 93-100.
29. Molecular cloning and expression of a member of the aquaporin family with permeability to glycerol and urea in addition to water expressed at the basolateral membrane of kidney collecting duct cells / K. Ishibashi, S. Sasaki, K. Fushimi et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1994. – N 91. – P. 6269-6273
30. Osmotic stress up-regulate aquaporin-3 expression in cultured human keratinocytes / Y. Sugiyama, Y. Ota, M. Hara, et al. // *Biochem Biophys Acta.* – 2001. – N 1522. – P. 82-88.
31. Rawlings A. Stratum corneum moisturization at the molecular level: an update in relation to dry skin cycle / A. Rawlings, P. Watts // *J Invest Dermatol.* – 2005. – N 124. – P. 1099-1110.
32. Savage D.F. Structural basis of aquaporin inhibition by mercury / D.F. Savage, R.M. Stroud // *J. Mol. Biol.* – 2007. – N 368. – P. 607-617.
33. Scheuplein R.J. Permeability of the skin / R.J. Scheuplein, I.H. Blank // *Physiol. Rev.* – 1971. – N 51. – P. 702-747

34. Takata K. Aquaporins: water channel proteins of the cell membrane / K Takata, T. Matsuzaki, Y. Tajika // Prog Histochem Cytochem. –2004. – N 39. – P. 1
35. Takenouchi M. Hydration characteristics of pathologic stratum corneum-evaluation of bound water / M. Takenouchi, H. Suzuki, H. Tagami // J Invest Dermatol – 1998. – N 87. – P. 574-576.
36. Tetrameric assembly of CHIP28 water channels in liposomes and cell membranes: a freeze-fracture study / J.M. Verbavatz, D. Brown, I. Sabolic et al. // J. Cell Biol. –1993. – N 123. – P. 605-618
37. The mercury-sensitive residue at cysteine 189 in the CHIP28 water channel / G.M. Preston, J.S. Jung, W.B. Guggino et al. // J. Biol. Chem. –1993. – N 268. – P.17-20
38. Transepidermal water loss in developing rats: role of aquaporins in the immature skin / J. Agren, S. Zelenin, M. Hakansson et al. // Pediatr. Res. –2003. – N 53. – P. 558 -565 .
39. Verkman, A.S. Applications of aquaporin inhibitors // Drug News Perspect. – 2001. –N 14. – P. 412-420
40. Verkman, A.S. More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins.// J. Cell Sci. – 2005. – N 118. – P. 3225-3232 .
41. Warner R.R. Corneocytes undergo systematic changes in element concentrations across the human inner stratum corneum / R.R. Warner, R.D. Bush, N.A. Ruebusch // J Invest Dermatol. –1995. – N 104. – P. 530-536.
42. Warner R.R. Electron probe analysis of human skin: element concentration profiles / R.R. Warner, M.C. Myers, D.A. Taylor // J Invest Dermatol. – 1988. – N 90. – P. 78-85.
43. Warner R.R. Electron probe analysis of human skin: determination of the water concentration profile / R.R. Warner, M.C. Myers, D.A. Taylor // J Invest Dermatol –1988. – N 90. – P. 218-224.
44. Zeuthen T. Transport of water and glycerol in aquaporin 3 is gated by H(+) / T. Zeuthen, D.A. Klaerke // J. Biol. Chem. – 1999. – N 274. – P. 21631-21636 .
45. Zheng, X. and Bollinger Bollag, W. Aquaporin 3 colocalizes with phospholipase d2 in caveolin-rich membrane microdomains and is downregulated upon keratinocyte differentiation / X. Zheng, W. Bollinger Bollag // J. Invest. Dermatol. – 2003. – N 121. – P. 1487-1495
46. Zheng, X. and Chen, X. Aquaporin 3, a glycerol and water transporter, is regulated by p73 of the p53 family / X. Zheng, X. Chen // FEBS Lett. – 2001. – N 489. – P. 4-7

**ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ  
АКВАПОРИНОВОГО  
МЕХАНІЗМУ  
ГІДРАТАЦІЇ ШКІРИ В  
ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГІЇ**

**Біловол А.М.,  
Ткаченко С.Г.**

*Харківський національний  
медичний університет*

**Резюме.** *Стаття є оглядом сучасної науково-медичної літератури з питань вивчення аквапоринів шкіри та їхнього механізму гідратації в дерматологічній та косметологічній практиці.*

**Ключові слова:** *аквапорини, шкіра, гідратація шкіри*

**PRACTICAL MEANS  
OF AQUAPORINIC  
MECHANISM OF  
SKIN HYDRATION IN  
DERMATOCOSMETOLOGY**

**Bilovol A.N.,  
Tkachenko S.G.**

*Kharkiv National  
Medical University*

**Abstract.** *The article provides an overview of current scientific and medical literature on the study of skin aquaporins and their mechanism of hydration in dermatological and cosmetological practice.*

**Key words:** *aquaporins, skin, hydration of skin.*