

KOŽA – ZGRADBA IN DOGAJANJA V NJEJ

Julijana Kristl

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana

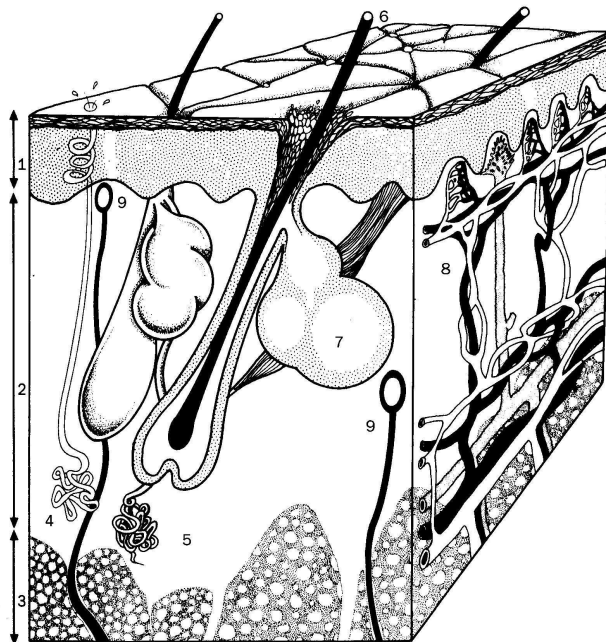
Povzetek

Konvencionalni učbeniki opisujejo kožo kot organ, ki omogoča, da vsakdo od nas obstaja kot bolj ali manj funkcionalen individualni član vrste sesalcev; njena naloga pa je, da primarno varuje, nadzoruje in prinaša telesu sporočila iz zunanjega sveta. Že dolgo je znano, da koža ščiti organizem pred škodljivimi okoljskimi vplivi (fizikalnimi, kemičnimi, mikrobiološkimi) in je ključna pri vzdrževanju temperature, elektrolitov in tekočinskega ravnovesja. Sedaj je vse več objavljenih podatkov, ki kažejo, da deluje koža kot ogromna, zelo aktivna biotovarna za sintezo, procesiranje in metabolizem strukturnih proteinov, glikanov, lipidov in signalnih molekul. Bolj in bolj postaja jasno, da je koža integralna komponenta imunskega, živčnega in endokrinega sistema. Te naloge ji omogočajo specifična zgradba in fiziologija po posameznih plasteh ter sposobnost, da filtrira tuje spojine in deluje kot del imunskega sistema. Nedavna odkritja na različnih področjih znanosti razkrivajo številne novosti v zgradbi in biokemičnih procesih kože, kar daje nove možnosti za razvoj zdravil in terapevtske obravnave.

Ključne besede: koža, histologija, fiziologija, biokemija, imunski odgovor

UVOD

Koža ni le enostavna ovojnica, ki pokriva naše telo, pač pa je bistveno več (slika 1). Ker ima kompleksno arhitekturo, je vsestranski organ, ki je v povezavi z drugimi neobhodno potreben za funkcioniranje/delovanje celotnega organizma (1). Razlikuje se po barvi, ki ločuje človeške rase, po debelini, po poraščenosti idr. Zdrava koža je rezultat številnih biokemičnih in fizikalnih dejavnikov, ki so predmet sprememb tako v telesu ali okolju. Sčasoma lahko sonce, kajenje, stres, bolezni in staranje spremenijo zgradbo kože tako, da postane ohlapna, izgubi sijaj in prožnost. Namen profesionalne skrbi za kožo je vzdrževati jo v zdravem stanju in njenem najatraktivnejšem videzu.



Slika 1: Zgradba kože in kožnih priveskov

(1) vrhnjica, (2) usnjica, (3) podkožje, (4) ekrina znojnica, (5) apokrina znojnica, (6) las, (7) lojnica. Usnjica je prepletena s številnimi žilami (8) in živci (9).

ZGRADBA IN FIZIOLOGIJA KOŽE

Kožo sestavljajo tri plasti. Zunanja plast - imenovana vrhnjica ali epidermis, srednja plast – usnjica ali dermis je podporno tkivo, ki je prepleteno s številnimi žilami in živci ter kožnimi priveski (znojnicami, lojnicami, lasnimi mešički, nohti) in spodnja plast – podkožje ali subcutis, ki ima “zalogo maščob” in se prožno giblje nad spodaj ležečimi mišicami (slika 1).

Epidermis

Epidermis je nenehno obnavljajoči se, luščeci epitelij, ki prekriva celotno zunanjo površino telesa. Je najtanjša plast kože, ki nekoliko niha po različnih predelih telesa. Sestavlja ga večplasten epitelij iz najštevilčnejših keratinocitov (80 %), med katerimi so še melanociti (13 %), Langerhansove celice (2 do 4 %), Merkleve celice in druga čutna telesca (1, 2, 3). Debelina

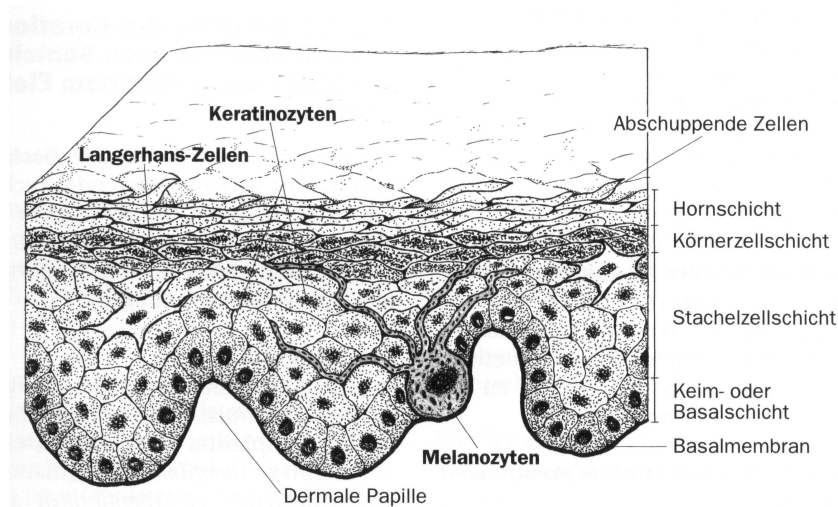
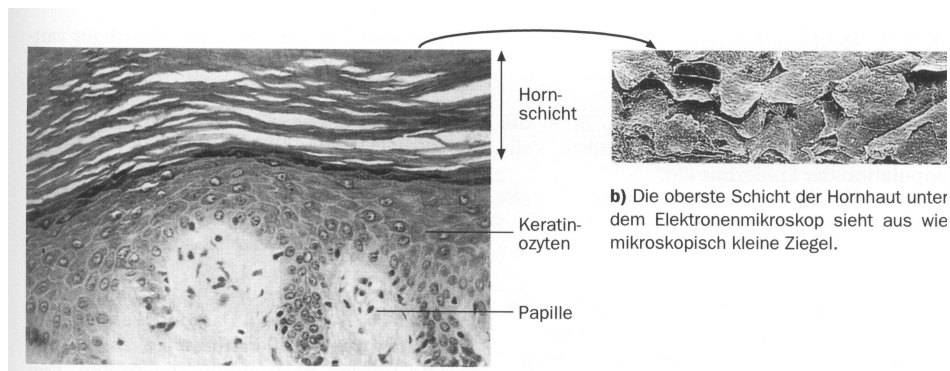
epidermisa je 100 do 150 μm in ga sestavljajo štiri plasti: stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum in stratum corneum.

Za keratinocite je značilno, da vsebujejo submikroskopske keratinske niti (10 nm) in desmosome. Slednji imajo nastavke tako znotraj kot zunaj celic. Specializirane strukture na zunanji strani celične membrane (desmosomi) služijo medsebojnim povezavam sosednjih celic, znotrajcelični del pa je povezan s keratinskimi vlakni in služi za sidrišče znotrajceličnega keratinskega ogrodja. Te visoko organizirane notranje- in zunajcelične povezave tvorijo močno nadcelično mrežo vlaken, ki je bistvena celovitost zgradbe epidermisa.

Keratinociti vsebujejo keratinske proteine, ki sestavljajo 2/3 suhe celične mase. Keratini so družina proteinov z vijačnico alfa in molekulsko maso 40 do 70 kDa, so netopni v vodi in tvorijo glavni del citoskeleta epitelijskih celic. Odkrili so več kot trideset različnih keratinov. Katera vrsta je izražena, je odvisno od tkiva, njegove stopnje diferenciacije in zdravja. Najenostavnejša delitev je na kisle (izoelektrična točka $< 5,5$) in bazične keratine (izoelektrična točka $> 6,5$). Če so keratini v obliki niti, so v paru, kisli in bazični skupaj.

Melanociti so dendritične celice, ležeče v bazalni membrani, ki proizvajajo melanin in ga posredujejo sosednjim celicam. Gostota melanocitov nekoliko niha po telesnih predelih. Rasno pogojena obarvanost kože se nanaša na različno velikost melanosomov in vrsto melanina (eumelanin, feomelanin).

Langerhansove celice so dendritične celice v srednjem in spodnjem delu epidermisa. To so posebno diferencirani histiociti (nastanejo v kostnem mozgu), kateri prepoznajo antigene, ki preidejo roženo plast. Ker Langerhansove celice niso povezane s sosednjimi celicami z desmosomi, so prosto gibljive. Epidermis zapustijo, ko prenesejo podatke o naravi antigena in njegovem patogenem potencialu k T-limfocitom v spodnje plasti kože. Zanje je značilno pogosto nagubano jedro, v citoplazmi pa posebna zrnca z velikim številom mitohondrijev in lizosomov. Število Langerhansovih celic se zmanjšuje s staranjem in po ultravijoličnem obsevanju.



Slika 2: Vrhnjica s številnimi plastmi

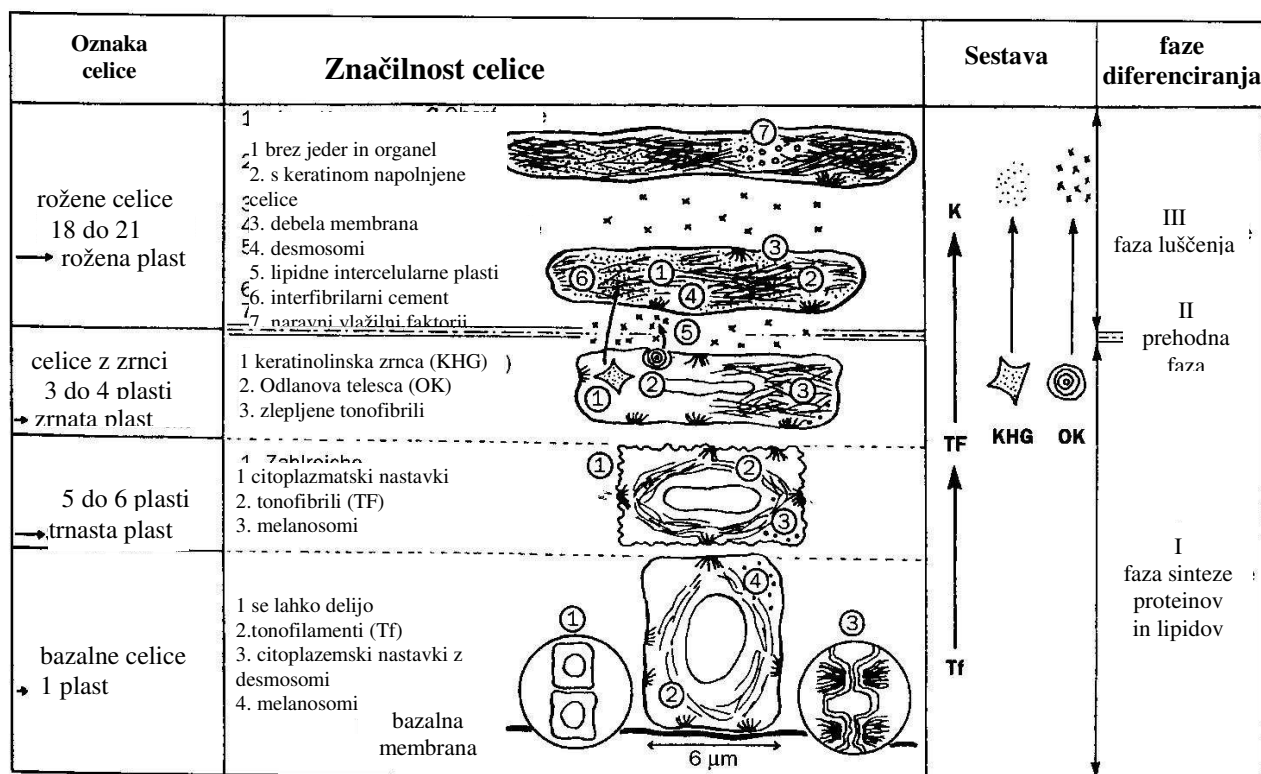
(a) Vrhnjica pod svetlobnim mikroskopom

(b) Shematska predstavitev mikroskopskega posnetka

Stratum basale je enojna plast stebričastih celic, ki so pripete na bazalno membrano s hemidesmosomi. Celice izkazujejo visoko razmerje jedro-citoplazma, mitohondrije in keratinske filamente. Mitotično aktivni keratinociti so v bazalni ali zarodni plasti (slika 2). Hčerinske celice potujejo v epidermisu navzgor, se diferencirajo, sploščijo, dehidrirajo in končno zaroženiijo. Luščenje nastopi zaradi delovanja določenih encimov in prekinitve medceličnih desmosomov. Pri zdravi koži je luščenje (deskvamacija) uravnovešena z mitotično aktivnostjo zarodne plasti.

V *stratum spinosum* – trnasti plasti postajajo keratinska vlakna bolj izrazita, ker se sintetizirajo keratini z večjo molekulsko maso. Korneociti se povežejo hkrati z modificiranjem

desmozomov in prekritjem na koncih, v 18 do 21 celičnih plasteh in tvorijo mehansko močno celoto. V tej plasti se pojavijo tudi nove organele s premerom 0,2 do 0,3 μm , imenovane lamelarna zrnca ali Odlandova telesca. Ta vsebujejo veliko lipidov, razporejenih v obliki izmenjajočih se plasti. Ko nastopi iztiskanje teh lipidov v medcelični prostor, začne v naslednji plasti nastajati bariera (slika 3).



Slika 3: Diferenciacija keratinocitov v epidermisu

Glavne spremembe v celični arhitekturi se zgodijo v *stratum granulosum* – zrnati plasti, imenovani po bazofilnih keratohialinskih zrcih. Celice te plasti so bolj sploščene kot spodnje. V keratohialinskih zrcih se začnejo pojavljati novi proteini, npr. profilagrin, loricin, involucrin, keratini 1 do 10. Profilagrin se pozneje pretvori v filagrin in služi za omreženje keratinskih niti v stratum corneum, drugi pa za učvrstitev ovojnice korneocitov. Biokemično gledano so lamelarna zrnca sestavljena iz glukoilceramidov, fosfolipidov, holesterola in hidrolitičnih encimov. Zrnca postajajo številčnejša, potujejo do celične membrane, se z njo zlijejo in sprostijo

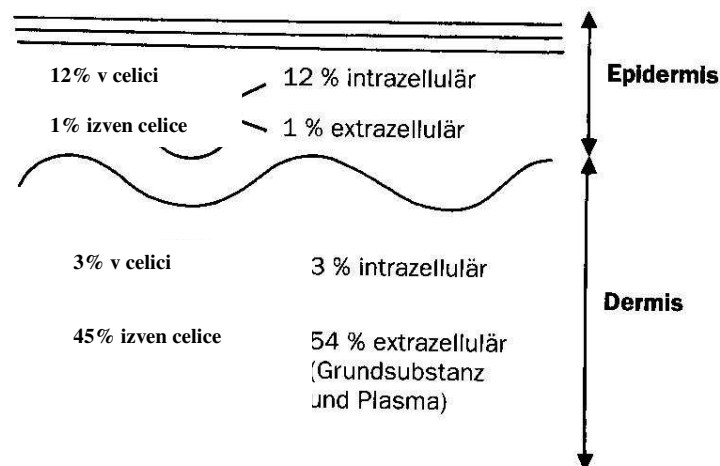
lipide v medcelični prostor. Signal, ki sproži začetek nastanka rožene plasti, je gradient ionskega kalcija, ki je po biokemičnih analizah v tej plasti v znatno večji koncentraciji kot v spodnjih plasteh epidermisa. Predvidevajo, da vstop Ca^{2+} v citosol zgornjih granulacitov sproži njihovo hitro pretvorbo v korneocite. Proces prehoda celic iz zrnate v prvo roženo plast je hiter (5 do 6 ur) pri čemer se za citoplazemsko razgradnjo aktivirajo številne proteaze.

Stratum corneum

To je najbolj zunanja plast imenovana rožena, in jo sestavljajo korneociti (terminalno diferencirani keratinociti) obdani z lipidi. Epidermalna keratinizacija ali keratogeneza je proces celične diferenciacije, ki vodi do programirane celične smrti. Keratinizacija je posledica dveh hkratnih pojavov: vertikalno potovanje celic po delitvi navzven in njihovo hkratno diferenciranje. Prehod iz zrnate v roženo plast se zgodi nenadoma. Jedro in organele (mikrosomi, mitohondriji idr.) celic v zrnati plasti izginejo, oblikujejo se debeli snopi premreženih proteinov (15 nm) na notranji strani membrane, da nastane celična ovojnica, keratinska vlakna poveže ogrodni protein filagrin. Korneociti so največje celice epidermisa. Medcelični prostor je napolnjen z lipidi posebne sestave, ki so organizirani v številne plasti. Stratum corneum ima zelo majhno vsebnost vode (slika 4). Rožena plast skrbi za celovitost organizma, obvaruje notranjost telesa pred izsušitvijo, nekontrolirano in čezmerno izgubo vode. Ščiti organizem v razumnih mejah pred kemičnimi in fizikalnimi mikropoškodbami ter kozmičnem sevanjem. To sposobnost ji daje koherenca 10 do 40 μm velikih ploščatih tesno povezanih korneocitov. Slednji se medsebojno razlikujejo po debelini, urejenosti keratinskih filamentov, številu desmosomov idr., odvisno od mesta v telesu in stratumu corneumu: notranji – stratum compactum, zunanji – stratum disjunctum. Te lastnosti vplivajo tudi na stopnjo hidracije (10 – 30 %). Na sposobnost korneocitov, da vežejo vodo, vpliva hitrost proteolize filagrina, ki vodi do nastanka aminokislin, imenovanih naravni vlažilni faktor. Korneodesmosomi zagotavljajo kohezivnost plasti v stratumu compactumu, kjer so intaktni. Nasprotno pa omogoča počasna razgradnja teh struktur v stratumu disjunctumu normalen proces luščenja korneocitov.

Lipide, ki obdajajo korneocite, sestavljajo ceramidi (50 %), horesterol (25 %) in maščobne kisline (10 %), trigliceridi, glikosfingolipidi ter horesterol sulfat pa le v sledovih. Za organizacijo lipidov v stratumu corneumu so ključni ceramidi, horesterol pa olajša medsebojno strukturiranje različnih

lipidov. Pomanjkanje kateregakoli izmed prvih treh lipidnih vrst se pokaže s povečano izgubo vode (transepidermal water loss - TEWL) in tudi z dobro opaznimi spremembami ultrastrukturnih lastnosti lipidnih zunajceličnih domen. Te barierne okvare sprožijo epidermalno hiperproliferacijo kot tudi pripeljejo do suhe in hrapave kože. Ugotovili so, da epidermalna lipidna struktura ni odvisna od ravni horesterola v krvi, pa tudi, da zdravila, ki znižujejo raven sistemskega horesterola, običajno ne vplivajo na epidermalno bariero.



Slika 4: Vsebnost vode v različnih plasteh kože

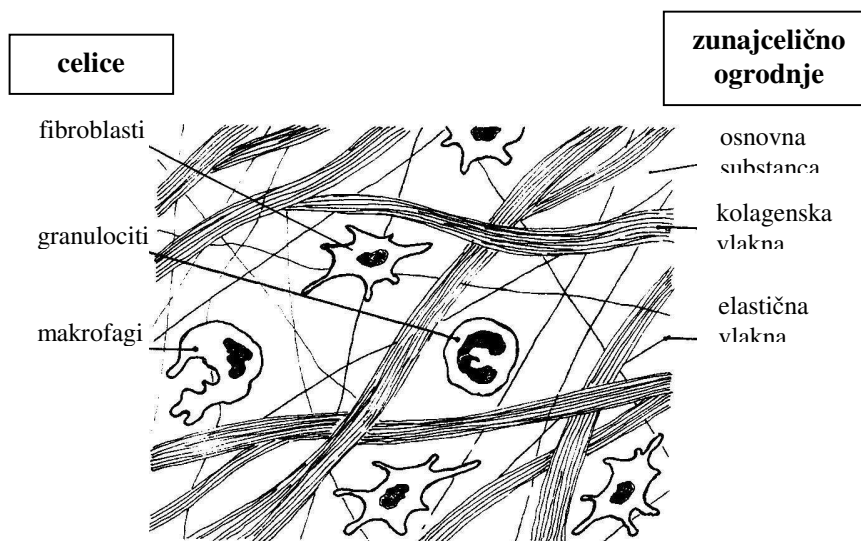
Derms

Derms je vezno tkivo, ki ga sestavljajo celice in obsežno zunajcelično ogrodje (slika 5). V dermsu so limfatični in krvni žilni spleti, ki so bistveni za oskrbovanje epidermsa s hranljivimi snovmi in kisikom. Derms tvori več kot 90 % kožne mase. Glavna razdelitev dermsa je na papilarno in retikularno plast.

Papilarna plast je v neposrednem stiku z epidermsom. Je tanka in vsebuje majhna, razmaknjena elastinska in kolagenska vlakna, interfibrilarni gel ter tanke limfne in krvne žile. S staranjem se dermalne papile ploščijo, zmanjša se število kapilarnih zank.

Retikularna plast je pod papilarno in ima manj celic, relativno večje krvne žile in goste kolagenske snopiče ter elastinska vlakna, fibroblaste in sorazmerno malo osnovne substance. Fibroblasti so dolge, iztegnjene, metabolično zelo aktivne celice, ki tvorijo kolagen, elastin in

osnovno substanco (slika 5). Kolagen je glavni vlaknasti dermisov protein (70 %), ki daje skupaj z elastinom (1 do 2 %) koži prožnost, glikozaminoglikani pa prispevajo k sposobnosti dermisa, da veže vodo. To je kožno območje, ki nosi največ njenih fizikalnih obremenitev. Nadalje najdemo v dermisu tudi histiocite/makrofage in druge celice. Histiociti izvirajo iz monocitov. Kot makrofagi tudi oni vsebujejo veliko lizosomov.



Slika5: Strukturne dermisove enote

Dermisove krvne žile oskrbujejo epidermis in znojnice s hranilnimi snovmi in kisikom. Kapilarne žile, iz katerih iztopajo hranilne spojine in O_2 v tkivo, so v dermisu razporejene tako, da difundirajo hranilne spojine samo še na kratko razdaljo do bazalnih celic (slika 1). Krvne kapilare imajo premer $5\mu m$. Vsak kapilarni splet oskrbuje povprečno $0,1\mu m^2$ epidermisa. Za krvne žile v epidermisu so značilne številne anastomoze (kratke povezave) med arterijami in venami. Njihova vloga še ni popolnoma pojasnjena, mogoče so udeležene pri regulirani izmenjavi toplote skozi kožo. Če so vse kapilare v zgornjem delu dermisa dobro prekrvljene, oddaja koža veliko telesne toplote v okolje, kar je njena izparilna toplota za znojenje. V mrazu nastopi skrčenje žil, zato se zmanjša prekrvitev in s tem tudi izguba toplote. Centralni in simpatični živčni sistem sta glavna pri uravnavanju telesne temperature. Periferni krvni žilni sistem je tridimenzionalni pletež obeh velikih in majhnih arterijskih in venskih žil (slika 1).

Navpične žile povezujejo obadva pleteža z glavnimi kožnimi krvnimi žilami, zadolženimi za uravnavanje toplote.

Poleg krvnih žil ima dermis tudi *limfne žile*, ki potekajo v podkožju vzporedno z velikimi žilami, vendar od njih niso odvisne. Limfni sistem je v dermisu gostejši kot v številnih drugih tkivih. Od krvi, ki prispe po arterijah, je odteče le 90 % po venah. Ostanek ponikne skozi žilne stene v tkivo in se zbere v limfnem sistemu. Ta vsebuje zaklopke, ki dovolijo le enosmerni tok tekočine - torej v smeri večjih centralnih limfnih žil, ki se končno izlije v bližini srca v večje vene. Tok krvi skozi kožo vpliva na barvo kože (rožnata, modrikasta) in perkutano absorpcijo učinkovin.

Subkutis

Sestavljen je iz različno velikih prostorov, ki jih pregrajuje vezno tkivo, kjer so maščobne celice. V septah potekajo večje krvne in limfne žile ter živci. V zgornjem delu maščobnih blazinic ležijo apokrine in ekrine žleze ter čebulice večjih lastnih foliklov. Debelina podkožja je zelo različna in je odvisna od lokacije in maščobnih zalog. Služi kot termoizolator, depo energije in mehanski blažilec ter omogoča premakljivost kože in podkožja.

Metabolična aktivnost in organizacija vrhnjice

Koža je metabolično zelo aktiven organ. Metabolizem drugih organov služi le za pridobivanje energije, metabolizem kože pa tudi za vzdrževanje njenih struktur, nastanek rožene plasti, las in nohtov, melanina, tvorjenje loja in znoja. Posebnost kože je, da neprestano obnavljajoča se vrhnjica ne razpolaga z lastno oskrbo s krvjo, pač pa pridobiva za njen metabolizem potrebne sestavine z difuzijo iz dermisa.

Nastajanje epidermisa poteka v bazalni plasti z mitotično delitvijo. Bazalne in epibazalne celične plasti imenujemo tudi stratum germinativum. Epidermis sodi k menjajočemu se tkivu, to pomeni, da na površini epidermisa neprestano poteka izguba celic, ki se izravnava s nenehno tvorbo novih celic v stratumu germinativumu. Pod fiziološkimi pogoji je nastanek novih celic enak izgubi zaroženih celic, pri čemer ostane debelina vrhnjice nespremenjena. To ravnovesje je bistven pogoj za ohranjanje funkcionalne sposobnosti vrhnjice.

Število proliferirajočih celic je pri tem v stratumu germinativumu stalno ohranjeno tako, da ena od obeh mitotično nastalih celic ostane kot matična celica za naslednjo celično populacijo v stratumu germinativumu, medtem ko preide druga v višje celične plasti, izgubi stik z bazalno membrano, se še nekajkrat deli, nato pa izgubi to sposobnost. Celice se pomikajo proti površini, medtem pa se morfološko in metabolično spreminjajo - diferencirajo na poti skozi stratum spinosum in granulosum, nato pa keratinizirajo in se odluščijo. Čas potovanja je časovni razmik med mitozo do dosega rožene plasti in traja pri človeškem epidermisu 12 do 14 dni. Čas obnove je čas trajanja nadomestitve vseh celic epidermisa z novimi celicami in po novih raziskavah v povprečju poteka 39 dni. Čas 15 dni je potreben za sam stratum corneum, so pa tudi razlike v lokalizaciji. Med proliferacijo preide epidermalna celica celični ali generacijski cikel s štirimi različnimi fazami. V fazi mitoze poteče delitev celice in enakomerna porazdelitev kromosomske vsebine na obe hčerinski celici, čemur sledijo faze G_1 , G_2 in S.

Poleg dela epidermalnih celic, ki so neposredno udeležene v proliferaciji celic, ki so dokončno izgubile sposobnost delitve, obstaja še subcompartment neproliferirajočih celic, ki so v fazi mirovanja G_0 . Te so potencialno sposobne mitotične delitve v določenih pogojih, kot je na primer povečana potreba po nadomestitvi celic po poškodbi. V takšnem primeru se te celice lahko vrnejo v proliferirajoči celični bazen in ga tako povečajo.

Odkrili so, da "živi stratum corneum" vzdržuje določeno organizacijsko zgradbo rožene plasti, in to kljub spremembam v okolju, tako da sintetizira posamezne sestavine neposredno potem, ko so se spremembe pojavile. Na primer, ko Stratum corneum zazna zmanjšano vlago v okolju se odziva tako, da generira več spojin „naravnega vlažilnega faktorja“ (Natural Moisturizing Factor) z aktiviranjem proteaz. Skratka, funkcionira kot „smart“ sistem, ki se na zaznane spremembe v okolju odziva s povratnim odzivom. V tej vlogi je stratum corneum mejna površina med telesom in svetom, ki signale sprejema, jih posreduje in odgovarja. Eden od takšnih pametnih odgovorov je obnova bariere. Stratum corneum skrbi za barierne lipide in njihovo ureditev. Izrazito povečanje transepidermalne izgube vode po čezmernem umivanju z mili sproži vrsto signalov (z ioni, citokini idr.), ki so dobro sklopljeni in povzročijo celične in metabolične odgovore v zgornjih plasteh epidermisa, ki vodijo do oskrbe z bariernimi lipidi. To so takojšnje izločanje

lipidov iz lamelarnih telesc, povečanje sinteze lipidov v njih, nastanek novih lamelarnih telesc idr., da se lahko bariera čimprej obnovi.

KOŽNE ŽLEZE

Znojnice (glandulae sudoriferae merocrinae) so enostavne klopčičaste žleze mezokrinega tipa. Sekrecijske celice so dveh tipov: svetle izločajo voden sekret, temne s številnimi zrnci pa mucin. Kisli izloček znojnic ščiti kožo pred okužbo, izločanje in izhlapevanje znoja pa je pomembno za termoregulacijo. Znojnice ležijo v spodnjih delih ustnice. Njihova vitka izvodila se prosto iztekajo na površino kože. Znojnice so ekrine žleze, kar pomeni, da izloček prispe direktno iz plazme žleznih celic v žlezno svetlino. Sveže nastali znoj je brezbarven in praviloma brez vonja, neprijetni vonj po znoju pa nastane po bakterijski razgradnji njegovih določenih sestavin na površini kože.

Ekrine znojnice so povsod na koži, so majhne in izvlivajo znoj prosto na njeno površino (sestava znoja: voda 99,02 %, NaCl, propionska, očetna, kaprilna, kapronska, mlečna, citronska in urokaninska kislina ter v sledovih sečnina).

Apokrine znojnice so večje in izločajo znoj z značilnim vonjem. Pri človeku jih najdemo le na nekaterih predelih (pazduhi, ob mamilah, genitalijah in anusu ter v majhnem številu okrog popka). Svoj izloček izlivajo v lastni folikel tik pod površino kože nad lojničnim izvodilom.

Lojnice (glandulae sebaceae holocrinae) so enostavne, razvejane mešičkaste žleze holokrinega tipa. Večinoma se izlivajo v lasne mešičke. Loj (sebum) masti kožo in dlake, s čimer jih varuje pred močenjem z vodo, ima pa tudi baktericidni in fungicidni učinek. Androgeni hormoni pospešujejo izločanje loja. Če se lojnice zaradi čezmernega izločanja loja zamašijo in okužijo, se lahko razvijejo akne in celo furunkli.

KOŽA KOT ORGAN

Opisana zgradba in biokemični procesi v koži kažejo, da imamo opravka z zapletenim organom. Raziskave o fiziologiji kože dokazujejo, da je življenjsko pomemben organ za opravljanje petih nalog, ki so:

- *zaščita* (proti fizikalnim, kemičnim, mikrobiološkim vplivom, sončnim žarkom, vlagi ali izsušitvi),
- *termoregulacija*,
- *izločanje*,
- *čutna funkcija in*
- *sinteza vitamina D idr.*

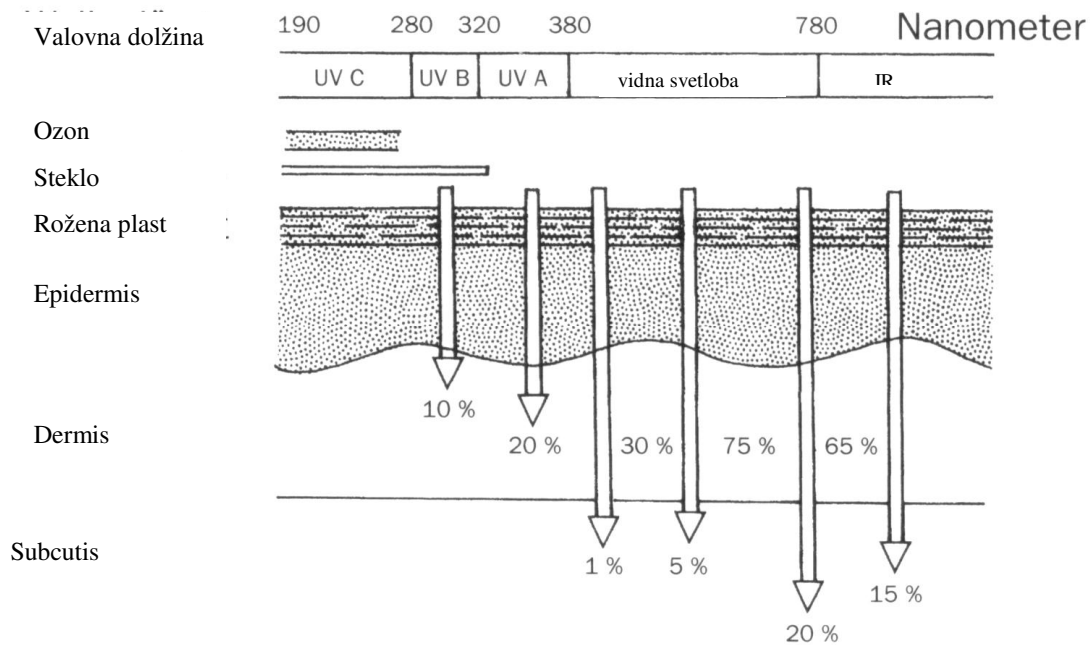
KOŽA KOT FILTER ZA TUJE SPOJINE

Koža varuje telo pred vdorom škodljivih snovi v telo ter sončnim sevanjem. Sončno sevanje sestavlja nenehno elektromagnetno valovanje z različno valovno dolžino (slika 6). Različne žarke sestavljajo energijsko bogati fotoni. Energija sončnega sevanja je obratno sorazmerna z njihovo valovno dolžino ($E=h/\lambda$). Selekcijo sončnih žarkov na zemeljski površini opravi ozonska plast, ki zadrži žarke z valovno dolžino pod 280 nm, preostali pa se na koži odbijejo ali prodrejo vanjo. Kljub roženi plasti in melaninu prodre del sončnih žarkov do različnih plasti kože; kako globoko, pa je odvisno od valovne dolžine (slika 6). Biološki vplivi sončnih žarkov so lahko:

- *takojšnji* (toplotni učinek, sinteza vitamina D, majhna pigmentacija),
- *zpozneli* (sončne opekline, odebelitev rožene plasti, porjavitev),
- *dolgotrajni* (staranje kože, fotosenzibilizacija, kožne spremembe – epiteliozi, melanomi).

Koža ščiti organizem pred nenadzorovanim vdiranjem kemijskih spojin in hkrati preprečuje izgubo vode in pomembnih telesnih snovi. Kljub temu je v obeh smereh prisotna določena prepustnost. Izločanje iz telesa skozi kožo poteka predvsem s uravnanim luščenjem in izločanjem znoja in loja. Obratna pot - absorpcija - pa je pasivna difuzija skozi roženo plast. Zdrava rožena plast je kljub njeni majhni debelini skoraj neprepustna za vse od zunaj dotekajoče spojine.

Prispevek vseh drugih plasti kože k barierni vlogi je v primerjavi z njo zanemarljiv. Za difuzijo skozi roženo plast sta možni dve poti, in sicer lipofilne snovi prodirajo vzdolžno z lipidi napolnjenimi vmesnimi prostori, majhne hidrofilne molekule pa skozi hidrofilne domene, tako v korneocitih kot lipidih med njimi.



Slika 6: Vdiranje sončnih žarkov v kožne plasti

Telo izgublja vodo skozi roženo plast s t. i. nevidnim znojenjem (*perspiracio insensibilis*). Pri telesni površini 1 m^2 izgubi telo na ta način dnevno do 72 g vode. To je še vedno zelo malo glede na dejstvo, da je voda sestavljena iz majhnih difuzijsko sposobnih molekul in da je rožena plast debela le nekaj μm . Brez stratuma corneuma bi se telo v kratkem času izsušilo. Oslabitev rožene bariere nastopi po daljšem stiku z vodo, pri pogostem umivanju z mili ali v stiku z organskimi topili. Z nadomestitvijo kožnih lipidov s kremo lahko bariero delno obnovimo, popolnoma pa šele s fiziološko obnovo stratuma corneuma.

Telesu tuje spojine (ksenobiotiki), posebno lipofilne, se po absorpciji v kožo pogosto spremenijo. Encimi v koži so enaki kot v jetrih, t. i. razstrupljevalni encimi pa uvedejo v spojine hidrofilne

skupine in povečajo njihovo topnost v vodi. Takšni razstrupljevalni encimi se nahajajo posebno v epidermisu, kjer njihova koncentracija ni tako velika kot v jetrih, vendar kljub temu lahko pomembno prispeva k razstrupitvi telesu tujih spojin. Najpomembnejši encimi za razstrupitev so hidrosilaze, ki s kisikovimi molekulami in redukcijskim sredstvom (NADPH) uvedejo eno ali več OH-skupin v ogljikovodike in druge lipofilne spojine. Te hidrosilaze delujejo skoraj nespecifično na vse lipofilne spojine, ki so skoraj vedno telesu tuje, če se jim posreči priti v kožo. Telesu lastne lipofilne spojine ne prodirajo naključno, ampak je njihova porazdelitev po prostorih skrbno uravnana.

Čeprav poskuša koža telesu tuje spojine čim hitreje odstraniti, ima tudi nekatere predele, ki delujejo kot skladišče ksenobiotikov. To so predvsem predeli z relativno majhno metabolično aktivnostjo (stratum corneum, ogrodje iz kolagena in proteoglikanov v dermisu, maščobne kapljice v celicah podkožja). Če je površina kože kontaminirana s tujimi spojinami, se relativno lahko izperejo. Težje je, če so tuje spojine naložene v izvodila foliklov in na poraščeni koži. Čim dlje ostane snov na koži, tem večje so možnosti za prodiranje. Zato deluje stratum corneum kot zbirnik za lipofilne spojine, ki vdirajo od zunaj, ker traja difuzija skozi z lipidi napojene vmesne prostore relativno počasi. To velja tudi za prodiranje aktivnih spojin iz kozmetičnih izdelkov ali zdravil.

KOŽA KOT DEL IMUNSKEGA SISTEMA

Številni mikroorganizmi (MO) bi našli v človeškem telesu idealen življenjski prostor, bogat s hrano in ustrežno temperaturo, če jih ne bi spoznaval in radikalno napadal, pa tudi uničeval imunski obrambni sistem. Brez imunskega obrambnega sistema bi skoraj vsak mikroorganizem naše telo v kratkem času prerasel in razgradil. To pa ne velja le za patogene klice, ki so posebno nevarne še zato, ker imajo razvite strategije za odčitavanje našega imunskega sistema.

Telesu lastna obramba pred mikroorganizmi (MO) se začne že na kožni površini. Nobena še tako majhna bakterija ne more enostavno prodreti v intaktno roženo plast. Ker ima ta plast relativno malo vode in jo sestavljajo za mikroorganizme težko prebavljivi proteini (keratini), je tudi slabo gojišče. Toda obstajajo tudi mikrobi, predvsem glive in pršice, ki so specializirani na uživanje

roževine. Neprestano luščenje in regeneracija rožene plasti v zdravi koži preprečuje, da bi se MO razširili do spodnjih celičnih plasti.

Propionska kislina, ki jo tvorijo propioni bakterije, učinkuje zaviralno na rast gliv in bakterij. Tudi specifične nenasičene in razvejane maščobne kisline, ki nastajajo v lojnih žlezah in so sestavina maščob in voskov v loju, zavirajo rast gliv in drugih mikroorganizmov na kožni površini. Maščobne kisline, ki so neobičajne strukture, na drugih mestih v naravi komajda najdemo, zato manjkajo številni v organizmu primerni encimi za njihovo zgradbo. Tudi skozi izvodila znojnic bakterije normalno ne vdirajo v kožo. To preprečuje lisocin, v znoju prisotni encim, ki se nahaja tudi v številnih drugih tekočinah: solzah, slini, nosni sluznici in serumu. Lisocin cepi polisaharide v peptidoglikanskem delu celične stene bakterij in tako povzroči uničenje.

Kožne celice se vključijo v imunski odgovor

V zadnjih letih so ugotovili, da se številne kožne celice na specifičen način vključijo v imunski sistem. To velja za Langerhansove celice v epidermisu, makrofage, mastocite in limfocite v dermisu. Vendar se tudi keratinociti, fibroblasti in endotelijske celice krvnih žil, ki imajo primarno druge naloge v koži, vključijo v imunski odgovor na specifičen način. Prva reakcija imunskega sistema na vdirajoče tuje spojine je, da jih poskusijo požreti. Takšni fagociti (celice, ki žrejo) so zlasti makrofagi, ki se nahajajo v koži v različnih pojavnih oblikah. V epidermisu imenujemo makrofage Langerhansove celice. V dermisu prisotne makrofage pogosto imenujemo tkivni makrofagi. Makrofagi spoznajo sestavine bakterijske celične stene in poskušajo na tej osnovi požreti bakterije. "Žretje" sestavljajo sprejem v celico, fagocitoza in prebava, vključno z lisosomskimi encimi. Spodbujeni makrofagi tvorijo tudi lisocin, ki pomaga pri uničevanju bakterij, predvsem pri uničenju bakterijske celične stene. Ta direktna obramba z makrofagi in drugimi celicami, ki žrejo, ne zadostuje pri masivni infekciji, ker se bakterije hitreje množijo, kot jih lahko žrejo fagociti. Zato sprostijo makrofagi na njihovo celotno površino specialni signal, ki ga limfociti prepoznajo in izzovejo lasten imunski odgovor, potem ko celice predstavijo antigen. Pojem antigen pomeni telesu tuje makromolekule, pogosto gre za protein ali polisaharid, ki lahko izzovejo imunsko obrambo. Potem ko delec npr. bakterije, ki nosi na površini antigen, požrejo fagociti in ga delno prebavijo, se pojavi na površini fagocita odlomljen košček antigena, ki se tam

veže na specifični protein. Slednjega bomo v nadaljevanju imenovali MHC-protein I in MHC-protein II (Major Histocompatibility Complex). Glavna naloga Langerhansovih celic torej ni fagocitoza, ampak spodbujanje imunskega sistema prek predstavljanja antigenov.

Presenetljivo odkritje iz 80-tih let prejšnjega stoletja je, da so tudi keratinociti na različne načine udeleženi v imunskem sistemu. Ti izločajo po stimulaciji različne interlekine, prostoglandine, levkotriene in druge tkivne hormone, ki imajo v imunskem odgovoru določen pomen. Kljub temu, da specifična vloga keratinocitov v številnih primerih še ni popolnoma raziskana, lahko pričakujemo, da imajo zaradi številnih izločenih spojin keratinociti določene krmilne funkcije. Domnevajo, da so keratinociti udeleženi pri procesu dozorevanja limfocitov T. V zdravi koži se nahaja v primerjavni z drugimi tkivi pogosto le relativno malo limfocitov, ki se kot gibljive, potujoče celice zadržujejo tu samo kratek čas, če ni potreba zaradi signala iz imunskega sistema. Medtem ko se številne celične vrste nahajajo (npr. fibroblasti, mišične celice, keratinociti) samo v eni vrsti ali vsakem primeru v manj specializirani obliki, so v organizmu milijoni različnih limfocitov. Navzven so vsi videti enaki, razlikujejo pa se po funkcionalnih proteinih na njihovi površini - t. i. receptorjih, ki vežejo antigene. Po njihovi funkciji jih grobo razdelimo v limfocite B, celice T pomagalke in celice T ubijalke. Limfociti B so glavni akterji imunskega sistema, medtem ko igrata obe vrsti celic T glavno vlogo pri celični imunski obrambi.

NOVOSTI

Kombinacija raziskovalnih dosežkov v zadnjem desetletju na področjih molekularne biologije, medicine, biofizike, farmacije, analiznih in drugih metod omogoča popolnoma nov pogled na:

- določena področja v zgradbi strukturnih elementov kože (odkrili so nezvezne domene z vodo v korneocitih in v znotrajceličnih lipidih),
- kemično zgradbo stratum corneum (lipofilne sestavine se znatno razlikujejo od tistih v membranah živih celic, predvsem po dolžini verig maščobnih kislin in njihovih interakcijah),
- encimski sistem v stratum corneum (to ni mrtva plast kože, kot so mislili nedavno tega),
- imunologijo kože (presenetljiva odkritja, pogosto še nasprotujoča, vendar obetajo veliko),
- terapevtske obravnave (protismiselno zdravljenje idr.),

- prijemališča in mehanizme delovanja učinkovitih spojin,
- vrste in tehnologije disperznih sistemov (nanodelci, nanoemulzije idr.)
- spremljanje farmakokinetičnih parametrov idr.

Zavedati se moramo, da je potrebno upoštevati sodobna spoznanja o koži, če hočemo izdelati nov kozmetični izdelek ali zdravilo, pa tudi strokovno pravilno svetovati. Upam, da bo opis dogajanj v koži olajšal tudi razumevanje vsebine v naslednjih poglavjih.

Literatura

1. Heymann E. Haut, Haar und Kosmetik. Verlag Hans Huber, Bern, 2003.
2. Menon G.K.. New insights into skin structure: scratching the surface. Adv Drug Del Rev 54, Suppl. 1, 2002, S3-S17.
3. Talreja P.S, Kasting G.B, Kleene NK, Pickens W L, Wang TF,. Visualization of the lipid barrier and measurement of lipid pathlength in human stratum corneum. AAPS Pharm Sci 3, 2001, Article 13.
4. Menon GK., Ghadially R. Morphology of lipid alterations in the epidermis: a review, Microsc Res Tech 37, 1997: 180-192.