

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI:10.31718/2077-1096.18.4.122

УДК 616.517-056.5:612.017

Ємченко Я.О.

РОЛЬ МАКРОФАГІВ В ІМУНОПАТОГЕНЕЗІ ПСОРІАЗУ ТА ОЖИРІННЯ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Псоріаз - одне з найбільш розповсюджених хронічних рецидивуючих мультифакторних захворювань шкіри з домінуванням генетичної упередженості, для якої характерні гіперпроліферація епідермальних клітин, порушення процесу кератинізації на тлі запальної реакції в дермі, а також ураження нігтів, суглобів і волосистої частини голови. За результатами клініко-епідеміологічних досліджень, на псоріаз хворіє біля 3-4 % населення нашої планети, незалежно від статі, віку та етнічної групи, при цьому питома вага цієї патології в загальній структурі шкірних хвороб сягає, за даними різних авторів, від 1%- до 40%. Однак, незважаючи на значне поширення псоріазу та на велику кількість робіт з цієї проблеми, до сих пір немає єдиного погляду на патогенез цього дерматозу. Для об'єктивного розуміння патогенезу псоріазу необхідно враховувати недостатньо вивчену коморбідність цієї патології. Останнім часом спостерігається стала тенденція зростання псоріатичної хвороби та ожиріння, в патогенезі яких значна роль відведена системному запаленню та макрофагам. По результатам дослідження виявлено, що загальною ланкою патогенезу ожиріння та псоріазу є системне запалення, яке проявляється у збільшенні кількості макрофагів, що продукують велику кількість прозапальних цитокінів. Таким чином, ожиріння і запалення викликає порочне коло причинно-наслідкових зв'язків. Так, ожиріння провокує запалення, а запалення в свою чергу, посилює ожиріння і перешкоджає зниженню ваги. Таким чином, тісний взаємозв'язок між псоріазом та ожирінням є надзвичайно важливим у підборі персоналізованої терапії. Тому перспективою подальших досліджень є більш поглиблене вивчення коморбідності псоріатичної хвороби, що дозволить виявити нові мішені терапії даного дерматозу.

Ключові слова: псоріаз, імунопатогенез, цитокіни, IL-33, поляризація макрофагів.

Робота є фрагментом НДР «Комплексне дослідження патогенетичної ролі субпопуляцій M1 та M2 макрофагів в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень для розробки та обґрунтування персоналізованої терапії з врахуванням маси тіла» (№ державної реєстрації 0117U005252).

Псоріаз – одне з найбільш розповсюджених хронічних рецидивуючих мультифакторних захворювань. За результатами клініко – епідеміологічних досліджень, на псоріаз хворіє біля 3-4 % населення нашої планети, незалежно від статі, віку та етнічної групи, при цьому питома вага цієї патології в загальній структурі шкірних хвороб сягає, за даними різних авторів, від 1%- до 40% [1].

Дане захворювання проявляється не тільки ураженням шкірних покривів, але і ураженням нігтів, суглобів і волосистої частини голови. Для даного захворювання характерна гіперпроліферація епідермальних клітин, порушення процесу кератинізації на тлі запальної реакції в дермі, експресія молекул адгезії на ендотеліальних клітинах та підсилення ангіогенезу. Ці процеси опосередковуються, головним чином, активованими Т-лімфоцитами та антигенпрезентуючими клітинами, які синтезують різні хемокіни та цитокіни. Така клінічна особливість псоріазу, як лущення, асоційована з гіперкератозом, свербіжем, запаленням та сухістю рогового шару епідермісу [2]. Внаслідок, напевне, генетично детермінованої патологічної проліферативної активності кератиноцитів та метаболічних зрушень

відбуваються структурні та функціональні зміни епідермісу, особливо рогового шару. На клітинному рівні це характеризується прискореною реорганізацією кератиноцитів та скороченим клітинним циклом. При цьому клітинно-біологічна ціль диференціювання не досягається або здійснюється не повністю, внаслідок чого формуються неповноцінні кератиноцити. В результаті клітини, які утворюють верхній шар, не встигають відмирати і відлущуватися, а нові кератиноцити нашаровуються товстими наростами гіперкератозу [3]. Однак, незважаючи на значне поширення псоріазу та на велику кількість робіт з цієї проблеми, до сих пір немає єдиного погляду на патогенез цього дерматозу, в зв'язку з тим, що на даний час недостатньо вивчена коморбідність цього захворювання та емоційні розлади таких пацієнтів. Психоемоційні розлади виявляються практично в усіх хворих на псоріаз, навіть коли пацієнт стверджує, що їх у нього немає. Слід зазначити, що саме це твердження носить захисний характер. Депресія та тривога, які характерні для хворих на псоріаз, супроводжуються такими ж центральними та периферичними ознаками, як тривалий стрес. Стрес-реакції проваються психосоціальними й економічними

проблемами, депресією, тривогою, вживанням алкоголю і курінням. Пацієнти відмічають, що встановлення діагнозу "псоріаз" теж було досить психотравмуючим фактором, у більшості таких осіб спостерігається формування гіперфагічного способу реагування на стресову ситуацію. Крім того, при фізичному та психічному стресах підвищується концентрація нейропептиду Y, що підсилює вживання їжі ("заїдання стресу"). Також відомо, що вживання їжі не тільки компенсує енерговитрати, а й покращує психологічний стан людини завдяки утворенню біологічно активних речовин, що володіють морфіноподібною дією, викликаючи харчову залежність. Все це призводить до підвищення маси тіла та подальшого розвитку ожиріння з низкою метаболічних порушень, що, без сумніву, також впливає на перебіг псоріазу [4]. Останнім часом спостерігається стала тенденція зростання псоріатичної хвороби та ожиріння. Уперше псоріаз пов'язали з ожирінням у кількох важливих дослідженнях, проведених науковцями Європи. За статистичними даними, проведеними в США протягом двох років, у хворих, що страждають на псоріаз, у середньому маса тіла становить більше ніж 90 кг. Аналізуючи індекс маси тіла (ІМТ) і ступінь тяжкості псоріазу по Psoriasis Area Severity Index (PASI), пацієнти з псоріазом мали достовірно вищий ІМТ. Спостерігалась позитивна кореляція між ІМТ та PASI, що свідчить про високу коморбідність ожиріння та псоріазу [5].

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ожиріння визнано новою неінфекційною епідемією нашого часу. До ХХ століття ожиріння зустрічалось рідко, а в 1997 році ВООЗ офіційно визнала глобальну епідемію ожиріння. Станом на 2005 рік, за даними ВООЗ, принаймні 400 мільйонів дорослих (9,8 %) страждають на ожиріння, причому серед жінок відсоток хворих на ожиріння вищий, ніж серед чоловіків. Відсоток хворих на ожиріння також підвищується з віком, принаймні до 50 або 60 років, а кількість людей, що мають серйозне ожиріння, у Сполучених Штатах, Австралії та Канаді росте швидше, ніж кількість хворих на ожиріння в цілому. У всьому світі поширеність ожиріння різко збільшується, за даними 2014 року, понад 1,9 мільярда дорослих людей у віці 18 років і старше мають надлишкову вагу. З цього числа понад 600 мільйонів чоловік страждають від ожиріння. Тим часом, дитяче ожиріння зростає з ще більш загрозливою швидкістю, передбачається, що ця епідемія навряд чи зменшиться найближчим часом. Ожиріння, яке колись вважали проблемою лише країн, населення яких має високі доходи, наразі добирає росту по всьому світові і вражає як розвинуті країни, так і країни, що розвиваються. Це підвищення рівня захворюваності найсильніше відчувається серед міського населення. В сучасному житті ожиріння є приводом для стигматування у більшій частині сучасного світу, хоча в минулому воно здебільшого сприймалося

як ознака багатства і родючості, а в деяких країнах воно і досі так сприймається. Єдиним регіоном, який залишається не ураженим ожирінням, є Африка на південь від Сахари. До 2025 р. прогнозують збільшення вдвічі кількості людей з ожирінням. Дане захворювання розвивається внаслідок порушення обміну речовин та харчової поведінки, має рецидивний характер і відзначається накопиченням жирової тканини в організмі. Ставлення самого пацієнта до надлишкової маси свого тіла часто несерйозне, проблема сприймається як естетична. Натомість – це реальна загроза здоров'ю. Ожиріння може бути як самостійним багатофакторним захворюванням – первинне ожиріння (аліментарно-конституційне), так і синдромом, що супроводжує перебіг інших захворювань – вторинне ожиріння (симптоматичне). У структурі захворюваності первинне ожиріння зустрічається в 95 % хворих, вторинне – лише в 5 % [6].

В свою чергу, ожиріння - це захворювання, при якому надлишковий накопичений жир у тілі несприятливо впливає на стан здоров'я, призводячи до зменшення середньої тривалості життя та/або збільшення проблем зі здоров'ям. Так, ожиріння зв'язують з випадками передчасної смерті у всьому світі, з тенденцією збільшення розповсюдження серед дорослих і дітей, через що державні владні структури вважають цю проблему однією з найсерйозніших проблем охорони здоров'я ХХІ сторіччя. Людину вважають хворою на ожиріння, якщо індекс маси тіла (ІМТ) перевищує 30 кг/м². В свою чергу, ІМТ - це показник, що дозволяє оцінити ступінь відібраності маси людини та її зросту, який можна обрахувати розділивши вагу людини у кілограмах на зведений у квадрат зріст людини в метрах. Отже, ожиріння визначається за показником індексу маси тіла (ІМТ), і в подальшому оцінюється за коефіцієнтом співвідношення талії/стегон. Якщо показник ІМТ складає 30-35 кг/м², середня тривалість життя зменшується на строк від двох до чотирьох років, а при крайньому ступені ожиріння (ІМТ>40 кг/м²) середня тривалість життя зменшується на 10 років [7,8].

За результатами досліджень останніх років відомо, що надлишкове накопичення метаболічно активної жирової тканини призводить до хронічного системного запалення завдяки залученню до неї макрофагів, які виділяють прозапальні цитокіни та стимулюють їх активацію. В свою чергу системне запалення вважається одним з провідних механізмів розвитку ожиріння [9].

Початкові етапи ініціації і розвитку запальних процесів пов'язані з продукцією, переважно мононуклеарами, первинних медіаторів імунної відповіді - прозапальних цитокінів: туморнекротического фактора-α (TNF-α), інтерлейкінів (IL-1β, IL-6). Цитокіни шляхом активації ядерного транскрипційного фактора NF-κB реалізують широкий спектр захисних реакцій: синтез білків

гострої фази, активацію кортиколіберина і глюкокортикоїдів [10].

Особливістю патогенезу у хворих на псоріаз з ожирінням, на відміну від хворих без ожиріння, є статистично значиме зростання гіперлептинемії (вище ніж у 2 рази) та збільшення системного цитокінового прозапального потенціалу (зростання ФНП- α на 74 %, ІЛ-1 β – на 27 %) [5].

За результатами досліджень останніх років науковцями виявлено високі циркулюючі рівні лептину в осіб із псоріазом, що може бути спричинене не тільки жировою тканиною, але й запаленням. Доведено, що лептин (гормон насичення) має багатогранну імунологічну дію, зокрема стимулює проліферацію Т-лімфоцитів і продукцію ФНП- α у жировій тканині, отже, може бути спільною ланкою в розвитку псоріазу й ожиріння. Цитокіни, ФНП- α відіграють важливу роль у патофізіології псоріазу та мають важливе значення для патогенезу ожиріння.

Виходить, що причиною розвитку запального статусу жирової тканини, є помилковий сигнал тривоги, який надсилається адипоцитами імунній системі. Надалі цей процес все більше посилюється і в нього залучаються інші клітини імунної системи, такі як макрофаги [11].

Так, останнім часом в патогенезі псоріазу та ожиріння значна роль відведена макрофагам. У людей виділяють 2 фенотипи активованих макрофагів: M1 і M2. Таке позначення відповідає класифікації активованих Т-лімфоцитів на Th1 і Th2 типи, і підкреслює зв'язок макрофагів певного фенотипу з реалізацією відповідного типу імунної відповіді. Поляризація фенотипу макрофагів залежить від специфіки імунної відповіді на дію конкретного патогенного агента, цитокінового оточення, а також від стадії запальної реакції. M1 макрофаги виробляють значну кількість NO за рахунок активації індукцібельної NO-синтази (iNOS) і багато активних форм кисню, які обумовлюють їх бактерицидну активність. M1 макрофаги інтегровані в Th1 клітинну відповідь, спрямовану на інактивацію бактерій, вірусів і пухлинних клітин. M2 макрофаги в умовах культури клітин продукують велику кількість протизапальних цитокінів, таких як ІЛ-10, але значно менше активних форм кисню і NO, ніж M1. M2 макрофаги інтегровані в Th2 відповідь, спрямовану на інактивацію екстраклітинних паразитів, регулюють активність запальної реакції, сприяють ремоделюванню і репарації тканин, пошкоджених при запаленні, ангіогенезу і пухлинному росту. В свою чергу M2 макрофаги підрозділяють на 3 фенотипи: M2 α , M2b і M2c. M2 α фенотип описано при дії ІЛ-4 або ІЛ-13. Такі макрофаги беруть участь в активації реакцій Th2 типу. Клітини цього фенотипу регулюють Th1 і Th2 реакції в сторону Th2 за рахунок пригнічення Th1 реакцій, беруть участь в загоєнні ран і зростанні сполучної тканини, а також сприяють залученню еозинофілів в осередок ураження. M2b фенотип був описаний при дії імунокомплексів в поєднанні з

ІЛ-1 β . M2b фенотип бере участь в придушенні і регуляції запальних, імунних реакцій та сприяє активації Th2 реакцій. M2c фенотип був описаний на тлі дії ІЛ-10, TGF- β або глюкокортикоїдів, макрофаги такого типу активують синтез міжклітинного матриксу і беруть участь в ремоделюванні тканин. Макрофаги M2 α і M2b фенотипів зазвичай виявляють протизапальну активність. Тоді як макрофаги M2c фенотипу мають велику схожість з M1 макрофагами, за винятком того, що замість прозапальних цитокінів експресують протизапальний цитокін ІЛ-10. Але, іноді, в патогенезі деяких захворювань спостерігається змішаний M1 / M2 фенотип або змішана популяція макрофагів. Таким чином, на підставі сучасних літературних даних представляється, що поділ активованих макрофагів в організмі на два фенотипи, M1 і M2, є до певної міри умовним. Швидше за все, можна говорити про існування континууму функціональних станів макрофагів, на одному з полюсів якого знаходяться макрофаги, що активно стимулюють запалення, а на іншому - макрофаги, що стимулюють регенерацію тканини після придушення запальної реакції. Неактивовані макрофаги, що присутні в здоровій неушкодженій тканині, будуть перебувати між цими 2-ма полюсами [20]. Фенотипи макрофагів визначаються не тільки різними комбінаціями факторів, що впливають на клітину, але також і послідовністю впливу цих факторів. Таким чином, незалежно від первинної поляризації і ступеня диференціювання, макрофаги зберігають здатність адекватно відповідати на різні нові стимули, що діють на них. Така здатність макрофагів отримала назву пластичності макрофагального фенотипу. Макрофаги, що проявляють прозапальну активність, зберігають здатність відповідати на протизапальні сигнали зниженням свого запального потенціалу [Martinez F. O., Gordon. S. 2014]. Таким чином, крім M1 / M2 фенотипів макрофагів необхідно пам'ятати про існування проміжних і змішаних фенотипів. При ожирінні спостерігається збільшення в жировій тканині кількості особливих макрофагів M1 фенотипу, які виділяють різні прозапальні молекули в кров. Нещодавно було показано, що макрофаги інгібують диференціювання адипоцитів, викликаючи їх гіпертрофію, порушення секреції адипокінів і ектопічне накопичення жиру в печінці, м'язах і інших тканинах. Причини такого накопичення макрофагів у жировій тканині невідомі, можливо, воно пов'язане з порушенням сигналінга адипоцитів, метаболічною ендотоксемією, що розвивається внаслідок порушень харчування або зменшення ангіогенезу, і місцевою гіпоксією жирової тканини. З іншого боку фенотип макрофагів, що накопичуються в жировій тканині при ожирінні, відрізняється від класичного фенотипу M1, оскільки, незважаючи на вироблення ними великої кількості прозапальних цитокінів (TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-1), набір експресуючих ними поверхневих рецепторів характерний для фенотипу M2. В той

час, як резидентні макрофаги тканин здатні швидко реагувати на дію стимулів навколишнього середовища шляхом зміни характеру експресії генів. Така швидка реакція активації макрофагів спостерігається при запаленні або ушкодженні тканини. При цьому збільшується вироблення ними цитокінів, хемокінів і інших медіаторів запалення, які сприяють залученню нових макрофагів [14,15,16].

В свою чергу, у патогенезі псоріазу значна роль відведена макрофагам першого типу (M1), які активуються під дією сигнальних молекул, таких як IL-33 та TNF- α . M1 макрофаги продукують прозапальні цитокіни, підсилюючи запальну відповідь, але дослідження останніх років показали, що M1 макрофаги, крім прозапальних, мають репаративні властивості (секретують VEGF, який стимулює ангиогенез, що безпосередньо проявляється у хворих на псоріаз). Все це призводить до того, що кератиноцити починають секретувати ряд факторів запалення: цитокіни, хемокіни і протимікробні білки [17].

А у хворих на ожиріння активну участь у запаленні жирової тканини приймають Т-лімфоцити і макрофаги, проте до цих пір ніхто не міг зрозуміти, що виступає в ролі пускового механізму цієї запальної реакції.

Передбачається, що в умовах ожиріння структурні елементи жирової тканини знаходяться в стані наростаючої гіпертрофії і постійного оксидативного стресу, викликаного, зокрема, токсичним впливом проміжних продуктів метаболізму жирних кислот. Це призводить до активації внутрішньоклітинних сигнальних систем в адипоцитах і відбувається істотна проліферація клітин макрофагального типу в жировій тканині. Останні, в свою чергу, активують і далі посилюють запальні процеси у всій жировій тканині організму. Надалі відбувається генералізація запалення з підвищенням синтезу таких прозапальних цитокінів, як інтерлейкін-1-бета (IL-1B) і IL-6, а також CRP [18].

По мірі синтезу і місцевого вивільнення адипокінів і цитокінів досягається певний поріг, який ініціює залучення великої кількості імунних клітин, включаючи моноцити і Т-лімфоцити, в жирову тканину, причому рівні прозапальних цитокінів і щільність макрофагів в вісцеральних жирових депо набагато вище, ніж в підшкірній жировій клітковині. Хоча механізми, що лежать в основі набору і активації макрофагів в жировій тканині, залишаються недостатньо вивченими, з'являються дані, що хемокіни жирової тканини (можливо адипоцити) в значній мірі відповідальні за вербування, утримання і активацію попередників макрофагів (моноцитів) в жировій тканині. Так, моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 (MCP-1) виступає в якості основного медіатора вербування моноцитів в жировій тканині, в той час як макрофагальний колонієстимулюючий фактор (M-CSF), як вважають, опосередковує перетворення моноцитів в макрофаги. Роль

MCP-1 і M-CSF підтверджується повідомленнями про позитивну кореляцію між ожирінням та кількістю MCP-1 в жировій тканині і кореляцією між M-CSF і інфільтрацією макрофагів в вісцеральній жировій тканині [19,20].

Так, при дослідженні виявлено, що між адипоцитами і макрофагами існують перехресні зв'язки, це обумовлюється здатністю одних клітин підвищувати або пригнічувати синтез білка-медіатора іншими і навпаки. Наприклад, адипоцити можуть викликати значне збільшення продукції ФНП- α , IL-6 макрофагами, в той час як ФНП- α , що вивільняється макрофагами, пригнічує продукцію адипонектину адипоцитами, який пригнічує адгезію макрофагів до ендотеліальних клітин. Ймовірні наслідки цих перехресних взаємодій між макрофагами і адипоцитами включають посилення і підтримання запального процесу, і як наслідок - збільшення маси жирової тканини [21,22].

Також нещодавно стало відомо, що попередники адипоцитів мають сильну фагоцитарну активність і можуть бути перетворені в макрофаг-подібні клітини у відповідь на відповідні стимули (ФНП- α або прямий контакт між преадипоцитами і макрофагами). Крім того, існують численні гени, які кодують фактори транскрипції, цитокіни, запальні сигнальні молекули, транспортні білки жирних кислот, які є загальними для адипоцитів і макрофагів.

Після активації макрофаги секретують безліч цитокінів та хемокінів, таких як ФНП- α , IL-1, IL-6 і MCP-1, які, як відомо, викликають резистентність до інсуліну в адипоцитах. Ці речовини далі повертають і активують макрофаги в жировій тканині і, як наслідок, чутливість до інсуліну в адипоцитах стає все більш порушеною, в кінцевому підсумку розвивається системна стійкість до інсуліну [9]. Тому останнім часом макрофаги привертають велику увагу після відкриття їх ролі в секреції запальних медіаторів самостійно або спільно з адипоцитами. Запальні сигнали виникають в вісцеральній жировій тканині по мірі збільшення жирового депо у відповідь на позитивний енергетичний баланс. Отже запаси, які накопичуються в організмі, і є медіатором довгострокового контролю апетиту. Адипоцити і макрофаги в межах жирової тканини виділяють численні гормони і цитокіни, які обумовлюють характерні патофізіологічні зміни в метаболізмі. Так, з жирової тканини були отримані такі цитокіни як IL-6 і лептин, основною мішенню прозапальної дії яких на місцевому та системному рівні є мікроросудини. Порушення функції артеріол, капілярів і венул в свою чергу сприяє ініціації і поширенню запальної реакції [23,24,25,26].

Отже, загальною ланкою патогенезу ожиріння та псоріазу є системне запалення, яке проявляється у збільшенні кількості макрофагів, що продукують велику кількість прозапальних цитокінів. Таким чином, ожиріння і запалення - це порочне коло причинно-наслідкових зв'язків. Ожиріння

провокує запалення, а запалення в свою чергу, посилює ожиріння і перешкоджає зниженню ваги [27].

Тож, при лікуванні хворих на псоріаз з супутнім ожирінням треба враховувати, що жирова тканина не тільки продукує прозапальні цитокини, тим самим обтяжуючи перебіг псоріазу, але і накопичує в собі запальні агенти та токсини виконуючи для них функцію "складу". Саме тому людина із зайвою вагою знаходиться в стані хронічного запалення і інтоксикації.

Таким чином, урахування коморбідності псоріатичної хвороби та ожиріння є надзвичайно важливим у підборі персоналізованої терапії.

Тому, подальше вивчення коморбідності псоріатичної хвороби та ожиріння дасть можливість виявити нові мішені терапії для попередження ускладнень та більш ефективного лікування даної патології.

References

1. Yemchenko Ya, Ischeykin K, Kaydashev I. Analiz zahvoryuvanosti ta poshirenosti na psoriaz v Ukraini ta v Poltav's'kiy oblasti [Analysis of the incidence and prevalence of psoriasis in Ukraine and in the Poltava region]. Aktual'ni problemi suchasnoi medicini: Visnik ukrains'koї medichnoi stomatologichnoi akademii. 2014; 3 (47):72-76. (Ukrainian).
2. Kamylov FK, Mufazalova NA, Kapuler OM. Tsytokinovi dysbalans v ymmunopatoheneze psoriaza. [Cytokine disbalance in the immunopathogenesis of psoriasis]. Fundamentalni doslidzhennia. 2015; 1 (5):1065-1071. (Russian).
3. Hayrutdinov V.R. Rol ymmunnoy systemy kozhi v patogeneze psoriaza. [The role of the skin's immune system in the pathogenesis of psoriasis]. Immunopatol, allergol, infektol. 2012; 2:54-62. (Russian).
4. Yemchenko Ya, Ischeykin K. Deiaki spilni aspekty patohenezu psoriazu ta metabolichnogo syndromu. [Some common aspects of the pathogenesis of psoriasis and metabolic syndrome]. Svit medytsyny ta biolohii. 2013; № 1:176-180. (Ukrainian).
5. Yemchenko Ya. Osobennosti klinicheskogo techeniya psoriaza u bol'nykh s soputstvuyuschim metabolicheskim sindromom v zavisimosti ot urovnya sistemnogo vospaleniya [Peculiarities of the clinical course of psoriasis in patients with concomitant metabolic syndrome depending on the level of systemic inflammation]. Georgian Medical News. 2014; 11 (236):43-47. (Ukrainian).
6. James W.P. The epidemiology of obesity: the size of the problem. J. Intern. Med. 2008; 263: 336-52.
7. Banegas J.R., Lopez-Garcia E., Gutierrez-Fisac J.L., Guallar-Castillon P., Rodriguez-Artalejo F. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. Eur. J. Clin. Nutr. 2003; 57: 201-8.
8. Mohammadreza B. Prognostic significance of the complex "Visceral Adiposity Index" vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study. Cardiovasc Diabetol. 2012; 11(2): 20-24.
9. Yemchenko Ya. Stan sistemnogo zapalennya u hvorih psoriatichnoy hvoroboju seredn'ogo stupenya tyazhkosti iz suputnim metabolichnim sindromom [Condition of systemic inflammation in patients with psoriatic disease of moderate severity with concomitant metabolic syndrome]. Simeyna medicina. 2016; 2: 148-150. (Ukrainian).
10. Kaydashev I.P. Aktyvatsiia NF-kB pry metabolichnomu syndromi [NF-kB-activation as a molecular basis of pathological process by

- metabolic syndrome]. Fiziologichnyi zhurnal 2012; 58(1): 93-101. (Ukrainian).
11. Yemchenko Ya. Riven pokaznykiv systemnogo zapalennya u khvorykh na psoriaz obtiazheni metabolichnym syndromom [The level of indicators of systemic inflammation in patients with psoriasis burdened with metabolic syndrome]. Zhurnal dermatovenerolohii ta kosmetolohii imeni M.O.Torsueva. 2018; № 1 (38):31-35. (Ukrainian).
12. Monasturskaia E, Liaymya S, Malushev Y. M1 y M2 fenotyp aktyvirovanukh makrofahov y ykh rol v ymmunnoy otvete y patolohyy [M1 and M2 phenotypes of activated macrophages and their role in immune response and pathology]. Patohenez. 2008; 4: 31-39. (Ukrainian).
13. Liaymya S, Malushev Y. Poliaryzatsiia makrofahov v sovremennoi kontseptsyy formirovaniya ymmunnoy otveta. Fundamentalnye yssledovaniya [Polarization of macrophages in the contemporary concept of formation of immune answer]. 2014; 10 (5):930-935. (Ukrainian).
14. Martinez F, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization. Front Biosci. 2008 Jan; 1(13):453-61.
15. Gratchev A, Kzhyshkowska J, Köthe K, Muller-Molinat I, Kannoakadan S, Utikal J, Goerd S. Mphi1 and Mphi2 can be re-polarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals. Immunobiology. 2006; 211(6-8):473-86.
16. Cassol E, Cassetta L, Rizzi C, Alfano M, Poli G. M1 and M2a polarization of human monocyte-derived macrophages inhibits HIV-1 replication by distinct mechanisms. J Immunol. 2009 May 15; 182(10):37-46.
17. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. F1000Prime Rep. 2014; Mar 3(6):13-18.
18. Brikos C, O'Neill L.A. Signaling of toll-like receptors. Handb Exp Pharmacol. 2008; 183: 21—50.
19. Suganami T., Tanimoto-Koyama K., Nishida J. et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced infl ammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27: 84—91.
20. Harman-Boehm I., Bluher M., Redel H., Sion-Vardy N., Ovadia S., Avinoach E., Shai I., Kloting N., Stumvoll M., Bashan N., Rudich A. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. J. Clin. Metab. 2007; 92(3): 2240-2247.
21. Boyman O, Conrad C, Tonel G. The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. Trends Immunol 2007; 28: 51-7.
22. Chong S.Z., Wong K.L., Lin G. et al. Human CD8. T cells drive Th1 responses through the differentiation of TNF/iNOS-producing dendritic cells. Eur J Immunol 2011; 41 (6): 1639-51.
23. Clark RA. Resident memory T cells in human health and disease. Sci Transl Med 2015; 7 (269):269-274.
24. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. J Autoimmun. 2015 Nov; 64:66-73.
25. Savchenko L.V., Kaydashev I.P. Indyvidualnyi pidkhdid do likuvannia khvorykh na ozhyrinnia KhOBL mozhe zmenshyty antropometrychni pokaznyky, riven systemnogo zapalennia ta polipshyty yakist zhyttia. [Individual approach to the treatment of obese COPD patients can reduce anthropometric indicators, the level of systemic inflammation and improve the quality of life.]. Wiadomosci lekarskie. 2018; 71(3): 451-459. (Ukrainian).
26. Yemchenko Ya, Ischeykin K, Kaydashev I. Zalezhnist' kliniko-laboratornih pokaznykiv vid rivnya sistemnogo zapalennya u hvorih psoriatichnoy hvoroboju [Dependence of clinical and laboratory parameters on the level of systemic inflammation in patients with psoriatic disease]. Mir medicyny i biologii. 2014; 3 (45):40-43. (Ukrainian).
27. Babak O.Ya, Yarmish N.V, Shkol'nik V.V. Ozhyrinnya yak puskoviy mehanizm adipocitokinovogo kaskadu [Obesity as a trigger mechanism of the adipocytokine cascade]. Medicina transportu Ukraїni. 2012; 2: 94-99.

Реферат

РОЛЬ МАКРОФАГОВ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА И ОЖИРЕНИЯ

Емченко Я.А.

Ключевые слова: псориаз, ожирение, коморбидность, системное воспаление.

Псориаз - одно из наиболее распространенных хронических рецидивирующих мультифакторных заболеваний кожи с доминированием генетической предрасположенности, для которого характерны гиперпролиферация эпидермальных клеток, нарушение процесса кератинизации на фоне воспалительной реакции в дерме, а также поражения ногтей, суставов и волосистой части головы. По результатам клинико-эпидемиологических исследований, псориазом болеет около 3-4% населения нашей планеты, независимо от пола, возраста и этнической группы, при этом удельный вес этой патологии в общей структуре кожных болезней достигает, по данным разных авторов, от 1% - до 40%. Однако, несмотря на широкое распространение псориаза и на большое количество работ по этой проблеме, до

сих пор нет единого взгляда на патогенез этого дерматоза. Для объективного понимания патогенеза псориаза необходимо учитывать недостаточно изученную коморбидность этой патологии. В последнее время наблюдается устойчивая тенденция роста псориазической болезни и ожирения, в патогенезе которых значительная роль отведена системному воспалению и макрофагам. По результатам исследования выявлено, что общим звеном патогенеза ожирения и псориаза является системное воспаление, которое проявляется в увеличении количества макрофагов, продуцирующих большое количество провоспалительных цитокинов. Таким образом, ожирение и воспаление вызывает порочный круг причинно-следственных связей. Так, ожирение провоцирует воспаление, а воспаление в свою очередь, усиливает ожирение и препятствует снижению веса. Таким образом, тесная взаимосвязь между псориазом и ожирением является чрезвычайно важным в подборе персонализированной терапии. Поэтому перспективой дальнейших исследований является более углубленное изучение коморбидности псориазической болезни, что позволит выявить новые мишени терапии данного дерматоза.

Summary

ROLE OF MACROPHAGES IN IMMUNOPATHOGENESIS OF PSORIASIS AND OBESITY

Yemchenko Ya.

Key words: psoriasis, immunopathogenesis, cytokines, IL-33, polarization of macrophages.

Psoriasis is one of the most common chronic recurrent multifactorial diseases of the skin with a predominance of genetic factor. The disease is characterized by hyperproliferation of epidermal cells, impairment in the keratinisation process against inflammatory reactions in the dermis, and by lesions on the nails, joints and scalp. According to the results of clinical and epidemiological research, about 3-4% of the population of our planet has psoriasis, regardless of gender, age and ethnic group, while the share of this pathology in the overall structure of skin diseases reaches from 1% - to 40% [4, 5], according to various data. However, despite the widespread of psoriasis and the large number of works on this problem, there is still no unified view on the pathogenesis of this dermatosis. To clear up the pathogenesis of psoriasis, it is necessary to take into account the insufficiently studied comorbidities typically associated with this pathology. Recently, there has been a tendency towards the growth of psoriatic disease and obesity in the pathogenesis of which a significant role is assigned to systemic inflammation and macrophages. According to the results of this research, it has been found out that obesity and psoriasis has a common link of the pathogenesis, systemic inflammation, which manifests itself in the increased number of macrophages producing a large number of proinflammatory cytokines. Thus, obesity and inflammation causes a vicious circle of cause-and-effect relationships. Obesity provokes inflammation, and inflammation, in turn, increases obesity and prevents weight loss. The close relationship between psoriasis and obesity is extremely important in selecting patient-centred therapy. Therefore, the goal of further research is to carry out detailed study of the psoriatic comorbidities that will contribute into revealing new targets for the treatment of this dermatosis.