

and promoting epithelisation are recommended to apply. Unfortunately, there are few scientific studies on the effect of therapy and prevention on acute and chronic inflammatory processes of the maxillofacial area in children. At present, this issue is in the focus of researchers' close attention that is implemented through the elaboration of new approaches taking into account the predominant role of the main mechanisms of pathogenesis.

DOI 10.31718/2077-1096.19.2.224

УДК 616.517-056.5

Ємченко Я.О.

## РОЛЬ PPAR В ПАТОГЕНЕЗІ ПСОРИАЗУ ТА ОЖИРІННЯ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

*Псоріаз - одне з найбільш розповсюджених хронічних рецидивуючих мультифакторних захворювань шкіри з домінуванням генетичної упередженості, для якого характерні гіперпроліферація епідермальних клітин, порушення процесу кератинізації на тлі запальної реакції в дермі, а також ураження нігтів, суглобів і волосистої частини голови, яке провокується екзогенними і ендогенними факторами та проявляється еритематозно - лускатими елементами, папулами і бляшками. 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. Дані багатьох клінічних досліджень доводять, що останнім часом спостерігається збільшення випадків коморбідності псоріазу та ожиріння, що призводить до тяжких, атипичних, інвалідизуючих та резистентних до терапії форм дерматозу. Все це значно погіршує якість життя пацієнтів, знижує працездатність та соціальну активність хворих на псоріаз, що визначає не тільки медичну, але й соціальну значимість проблеми. Причинами розвитку псоріазу та абдомінального ожиріння є імунологічні порушення і генетичні дефекти. Особливістю патогенезу у хворих на псоріаз з ожирінням, на відміну від хворих без надмірної маси тіла, є статистично значиме зростання гіперлептинемії і збільшення системного цитокінового прозапального потенціалу. Тому перспективою подальших досліджень є більш поглиблене вивчення імунопатогенезу коморбідності псоріатичної хвороби, що дозволить виявити нові мішені терапії даного дерматозу.*

Ключові слова: псоріаз, ожиріння, патогенез, системне запалення.

*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 – це хронічне рецидивуюче, генетично обумовлене, мультифакторне захворювання, з яскраво вираженими шкірними проявами, ураженням нігтів, суглобів, волосистої частини голови та внутрішніх органів. Останнім часом патогенез захворювання пов'язують зі змінами в імунних профілях шкіри хворих, що проявляється так званим «цитокіновим штормом» в осередках ураження, надлишковою інфільтрацією цих ділянок імунними клітинами, гіперпроліферацією і порушенням диференціювання кератиноцитів та розростанням судинної сітки в ділянках псоріатичних висипань. Все це призводить до появи на шкірі псоріатичних бляшок, які можуть супроводжуватися больовими відчуттями і свербіжем [1].

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% [2].

Однак, незважаючи на значне поширення псоріазу та на велику кількість робіт з цієї проблеми, точні молекулярно-генетичні причини розвитку залишаються не встановленими, а да-

не захворювання невиліковним. Існуючі на сьогоднішній день методи терапії, на жаль, дозволяють лише знизити прояви симптомів даного дерматозу і подовжити періоди його ремісії.

В свою чергу, дані багатьох клінічних досліджень доводять, що останнім часом спостерігається збільшення випадків коморбідності псоріазу та ожиріння, що призводить до тяжких, атипичних, інвалідизуючих та резистентних до терапії форм дерматозу. Все це значно погіршує якість життя пацієнтів, знижує працездатність та соціальну активність хворих на псоріаз, що визначає не тільки медичну, але і соціальну значимість проблеми [3].

Тож, на нашу думку, для більш об'єктивного розуміння патогенезу та покращення ефективності лікування псоріазу необхідно враховувати недостатньо вивчену коморбідність цього захворювання.

Сьогодні ожиріння є серйозною проблемою в сучасному світі. За даними літератури, в останні роки збільшився відсоток хворих з цим захворюванням. Тож, ожиріння не тільки асоціюється зі збільшенням ризику розвитку таких важких захворювань, як цукровий діабет, атеросклероз, гіпертонічна хвороба, ортопедичні проблеми і

злякисні новоутворення, але й бере участь у розвитку широкого спектра дерматологічних захворювань як у дорослих, так і у дітей, тому державні керівні структури вважають цю проблему однією з найсерйозніших проблем охорони здоров'я XXI сторіччя [4].

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. Людину вважають хворою на ожиріння, якщо індекс маси тіла ((ІМТ) - показник, який можна обрахувати розділивши вагу людини у кілограмах на зведений у квадрат зріст людини в метрах), перевищує 30 кг/м<sup>2</sup>. Отже, ожиріння визначається за показником ІМТ, і в подальшому оцінюється за показником розподілу жиру, що обчислюється за коефіцієнтом співвідношення талії/стегон.

В свою чергу, ожиріння здатне впливати на фізіологічні процеси, що протікають в шкірі, включаючи вплив на її бар'єрну функцію, функціонування сальних, потових залоз, лімфатичну і колагенову структуру, загоєння ран, мікроциркуляцію та підшкірножирову клітковину. Н. Loffler і співавтори, використовуючи метод біоінженерії, виявили кореляцію між ожирінням і бар'єрною функцією шкіри. Так, у хворих на ожиріння спостерігалось значне збільшення трансепідермальної втрати води в порівнянні з контрольною групою. Встановлено, що у пацієнтів з ожирінням зазвичай суха шкіра і порушений епідермальний бар'єр. Таким чином, при ожирінні змінюється ряд фізіологічних функцій шкіри, що може викликати різні шкірні захворювання і погіршувати перебіг існуючих дерматозів [5].

Зв'язок між псоріазом і ожирінням давно є предметом дискусії. Останні дані демонструють значно більш високу поширеність ожиріння серед хворих на псоріаз, ніж в загальній популяції. Існує все більше доказів того, що прогресуюча втрата маси тіла може призводити до значного поліпшення в перебігу псоріазу. Мабуть, самим прямим доказом того, що ожиріння може бути пов'язано з псоріазом, є те, що бариатрична хірургія може призводити до швидкої регресії псоріатичних висипань. У літературі є опис випадку повного регресу важкого перебігу псоріазу після операції по зменшенню обсягу шлунку.

Результати багатьох досліджень свідчать, що у патогенезі ожиріння і псоріазу є спільні риси, які призводять до виникнення системної запальної відповіді. Останнім часом жирова тканина розглядається як потужний ендокринний орган, секретуючий численні біологічно активні речовини: адіпокіни і цитокіни. В свою чергу, адіпокіни - це гормони жирової тканини, що є різновидами цитокінів, які виділяються адипоцитами. До них відносяться: інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор хемотаксису моноцитів (ССЛ2), фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ТNF- $\alpha$ ), лептин, адипонектин, резистин та інші [6]. Тож, адипонектин і лептин відіграють

важливу роль в регулюванні обміну ліпідів, вуглеводів, впливають на стан судинної стінки, процеси запалення, тромбоутворення, беручи участь у патогенезі атеросклерозу та його ускладнень. Ефект адипонектину полягає в посиленні витрачання енергії. Адипонектин відповідальний за катаболізм жирів, посилення окислення вільних жирних кислот (ВЖК) і підвищення інсуліночутливості та є ключовим гормоном, що зв'язує інсулінорезистентність і хронічне запалення. Адипонектин характеризується вираженими протизапальними та ендотеліопротективними властивостями. Регулює за принципом негативного зворотного зв'язку число мієломоніцитарних клітин-попередників і знижує вивільнення цитокінів ФНО- $\alpha$ , ІФН $\gamma$ , ІЛ-10. Протизапальні властивості адипонектину зумовлені зменшенням адгезії нейтрофілів, активацією макрофагів, вивільненням оксиду азоту з судинної стінки, зниженням концентрації розчиненого Е-селектину і зменшенням активації тромбоцитів [7].

В свою чергу, у м'язовій тканині адипонектин зменшує накопичення ліпідів внаслідок  $\beta$ -окислення жирних кислот і збільшення захоплення глюкози. В печінці сприяє пригніченню глюконео- і ліпогенезу, а також корекції гіперглікемії і жирового гепатозу. Адипонектин виконує множинну плейотропну дію, реалізуючи сигнальні шляхи в печінці, м'язовій та жировій тканинах,  $\beta$ -клітинах підшлункової залози, а також в клітинах ендотелію і макрофагах. Плейотропний ефект адипонектину проявляється його антиатерогенною, судинорозширюючою, імуномодуючою, кардіопротективною, протизапальною та антиангіогенною дією [8]. Адипонектин зменшує механізм трансформації макрофагів і гладких міоцитів судинної стінки в пінисті клітини, що попереджує виникнення ендотеліальної дисфункції та розвиток системного запалення. Ефект адипонектину опосередкований сигнальними шляхами, що впливають на експресію безлічі ключових ферментів клітинного метаболізму та переплітаються з сигнальними шляхами інсуліну. Знижуючи концентрацію вільнорадикальних частинок кисню, адипонектин перешкоджає розвитку окисного і нітрозативного стресу, захищає клітини від негативної дії пальмітинової кислоти, яка сприяє підсиленню ступеню вираженості інсулінорезистентності та цитокінового ендотеліального запалення, надаючи регулюючий вплив на патофізіологічний шлях NF- $\kappa$ B. Даний сигнальний шлях обумовлює кардіопротективний ефект адипонектину, внесок якого, однак, закономерно знижується в умовах гіпоадипонектинемії (зниження рівня загального та/або високомолекулярного адипонектину) [9, 10]. В свою чергу, гіпоадипонектинемія призводить до розвитку вісцерального ожиріння та системного запалення. Як відомо, кожен адипоцит пов'язаний із судинною сіткою, тож, клітини ендотелію чутливі до різних ноцицептивних впливів - вільнорадикаль-

них часток кисню, прозапальних цитокінів (ФНО, ІЛ-6, міжклітинних молекул адгезії ICAM-1), що виділяються адипоцитами при ожирінні в умовах гіпоадипонектинемії. Ці цитокіни з легкістю потрапляють у системний кровообіг і мають пошкоджуючий вплив на судинну стінку та беруть участь у процесах імунного запалення. Ендотеліальна дисфункція, що спостерігається у пацієнтів з вісцеральним ожирінням при гіпоадипонектинемії проявляється зниженням ендотеліального синтезу оксиду азоту, що асоціюється з порушенням NO-залежної вазодилатації. Тож, гіпоадипонектинемія асоціюється з прозапальною відповіддю в судинній стінці. Таким чином, в умовах гіпоадипонектинемії знижується утворення оксиду азоту в судинній стінці і збільшується утворення ангіотензину II в адипоцитах [11, 12]. Отже, надлишок жирової тканини асоційований з розвитком хронічного запалення - утворенням надлишкової кількості вільних жирних кислот (ВЖК), прозапальних цитокінів (ФНО- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6 та ін.), що викликають пошкодження ендотелію, розвиток ендотеліальної дисфункції та експресії в надмірній кількості молекул адгезії (ECAM-1, ECAM-2, ICAM-1, E-селектину), що сприяють мобілізації та адгезії лейкоцитів до судинної стінки. В свою чергу, прозапальні цитокіни і лептин, що продукуються адипоцитами та макрофагами жирової тканини при ожирінні, також можуть надавати аутокринну і паракринну дію на прилеглу шкіру. Лептин, впливаючи на T-клітинну регуляцію, стимулює вивільнення прозапальних цитокінів, а його рівень корелює з тяжкістю псоріазу [13, 14]. В свою чергу резистин, що також продукується адипоцитами, призводить до інсулінорезистентності і активації запальних процесів в шкірі. Рівень резистину підвищений у пацієнтів з псоріазом і корелює з ожирінням та збільшенням тяжкості перебігу псоріазу. Таким чином, імунні і метаболічні порушення, асоційовані з ожирінням, можуть бути пов'язані з патогенезом псоріазу [15].

Надмірне накопичення метаболічно активної жирової тканини також є джерелом хронічного запалення через залучення в неї макрофагів, що виділяють цитокіни запалення, і їх активацію. На сьогоднішній день отримані результати, що доводять наявність в жировій тканині майже всіх відомих толл-подібних рецепторів (TLR) - рецепторів системи вродженого імунітету, особливо численні серед них - TLR-4. Лігандами TLRs є, як ліпополісахариди (ЛПС) мікроорганізмів, так і насичені жирні кислоти. Активація TLRs жирової тканини веде до посилення синтезу адипокінів, цитокінів, хемокінів, а також стимулює подальшу експресію TLRs [16].

Вивчення молекулярних механізмів розвитку хронічного системного запалення призвело до розуміння їх зв'язку з прозапальними ядерними транскрипційними факторами (ЯТФ), перш за все NF $\kappa$ B, і протизапальною активністю інших ЯТФ - рецепторів, які активують проліферацію

пероксисом (PPAR), що прямо модулюють активність генів, відповідальних за стан і функцію жирової тканини, обмін ліпідів, активність клітин запалення та продукцію ними цитокінів і факторів адгезії, а також контролюють процеси клітинної диференціації та апоптозу. Рецептори, що активуються PPAR, стоять на перехресті між ліпідами і запаленням, так як ліпіди, що стимулюють хронічне запалення, є лігандами - активаторами PPAR. PPAR - основні протизапальні фактори, які гальмують активність прозапальних факторів: активуючого протеїну-1 і NF $\kappa$ B [17].

В свою чергу, ліпіди (жирні кислоти і їх похідні - ейкозаноїди) є медіаторами хронічного запалення, яке є основою розвитку багатьох хронічних захворювань. Важливою особливістю цих процесів є подвійна роль ліпідів, більшість з яких, будучи індукторами запалення, одночасно активують PPAR, що володіють протизапальною активністю. При цьому великого значення набуває характер харчування: співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот (ЖК), омега-3 і омега-6 есенціальних ЖК, рівень фізичної активності, а також різні стресові фактори і генетичні особливості організму, які схиляють чашу терезів на бік запалення або нормалізації функцій імунної системи [18].

Активація рецепторів PPARs найбільш ефективно знижує хронічні запальні процеси і в меншій мірі впливає на гостре запалення. PPAR рецептори відносяться до особливого виду ядерних рецепторів, які регулюють експресію генів в клітині у відповідь на зв'язування зі специфічним для даного рецептора лігандом. Природними (фізіологічними) лігандами цього сімейства ядерних рецепторів є насичені та ненасичені довголанцюгові жирні кислоти і деякі ейкозаноїди. В свою чергу, гіподинамія і тривале перевантаження вуглеводами може викликати збільшення в крові кількості ВЖК [19].

ВЖК - це важливі метаболічні сигнали і учасники ліпідних порушень. У ряді ситуацій вони поведуться як гормоноподібні молекули, впливаючи на транскрипцію генів, зв'язуючись з рядом рецепторів. Серед рецепторів, які зв'язуються з ВЖК / FFA або їх дериватами, особливе місце займають PPARs. Поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), що містяться в оливковій олії, насінні, тунці, лососі необхідні для нормальної роботи організму. Їх вживання благотворно впливає на роботу серцево-судинної і нервової систем. Усередині клітини ПНЖК розпізнаються PPAR та виконують функції транскрипційних факторів і регулюють гени метаболізму [20].

На сьогоднішній час накопичується все більше доказів участі трьох ізоформ цих рецепторів, що приймають активну участь в патогенезі цукрового діабету, ожиріння, дисліпідемії та запаленні. Тож, у людини визначено три види ядерних рецепторів PPARs - PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  і PPAR $\gamma$ , які кодуються різними генами, відрізняються по розповсюдженості в тканинах, функці-

ям і специфічності лігандів.

Так, рецептори PPAR $\alpha$  експресуються головним чином в тканинах з високим рівнем катаболізму жирних кислот. Значна їх експресія виявлена в нирках, наднирниках і жировій тканині (особливо в бурому жирі) і більшості типів клітин, представлених в судинній системі, включаючи ендотеліальні, гладком'язові клітини і макрофаги. PPAR $\gamma$  найбільш широко поширені в білій та бурій жировій тканині, макрофагах, ендотелії судин, товстій кишці і селезінці. PPAR $\gamma$  має дві ізоформи PPAR $\gamma$ 1 і PPAR $\gamma$ 2, що відрізняються наявністю в останньої 30 додаткових амінокислот в N-терміналі [17]. PPAR $\gamma$ 2 експресуються майже виключно в жировій тканині, тоді як PPAR $\gamma$ 1 знаходяться у всіх інших тканинах. Основне місце дії PPAR $\gamma$  - жирова тканина і макрофаги. Фізіологічна роль їх полягає в контролі над адипогенезом і кругообігом ЖК. При надмірному харчуванні PPAR $\gamma$  стимулюють утворення нових адипозитів і направляють надлишок ЖК в підшкірну, метаболічно мало активну жирову тканину. Тим самим вони знижують вміст нативних і окислених ЖК в м'язовій тканині і зменшують ліпотоксичність, що призводить до відновлення чутливості до інсуліну. Також PPAR $\gamma$  пригнічує продукцію жировою тканиною, макрофагами і іншими клітинами імунної системи прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-6, резистину та інших прозапальних цитокінів). Отже, PPAR $\gamma$  експресуються у всіх клітинах імунної системи. Тоді як PPAR $\beta/\delta$ , на відміну від PPAR  $\alpha$  і  $\gamma$ , що мають обмежені зони розподілу в тканинах, широко поширені і є найбільш важливим представником сімейства PPAR в м'язовій тканині, де забезпечують споживання м'язами ВЖК, і таким чином відіграють важливу роль в метаболізмі жирних кислот, жировому обміні і енергетичному гомеостазі. Другим специфічним для PPAR $\beta/\delta$  місцем є шкіра, в якій ці рецептори здійснюють протизапальну роль і беруть участь в загоєнні і відновленні шкіри після травм. PPAR $\beta/\delta$ , як і PPAR- $\alpha$  і  $\gamma$ , експресовані в клітинах імунної системи, ендотелії судин, гладком'язових клітинах судин, беруть участь в патогенезі атеросклерозу та системного запалення [21, 22].

В свою чергу, PPAR $\alpha$  не тільки впливає на метаболізм і транспорт ліпідів, окислення ЖК і гомеостаз глюкози, але також проявляє протизапальні ефекти. Ці ефекти пов'язані з пригніченням прозапальних цитокінів, молекул адгезії і білків екстрацелюлярного матриксу або із стимуляцією продукції протизапальних молекул. В цілому PPAR $\alpha$  знижує вироблення прозапальних цитокінів, що обмежує запальні реакції і атерогенез. Експресія PPAR $\alpha$  макрофагами пригнічує шлях ядерного фактору NF- $\kappa$ B, що забезпечує антиатерогенний ефект *in vivo* в місцях атеросклеротичного пошкодження судин.

Агоністи PPAR $\gamma$  здатні зменшувати експресію CD36, що супроводжується зменшенням захоплення окислених ЛП і гальмуванням розвитку

атеросклерозу; пригніченням утворення прозапальних цитокінів (фактору некрозу пухлин - альфа (TNF $\alpha$ ), інтерлейкінів -6, -1 $\beta$  і -2 (IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-2)) шляхом пригнічення транскрипції фактору NF- $\kappa$ B, посиленням продукції синтезу оксиду азоту, желатинази B1, скавенджер рецептора A [23]. Також рецептори PPAR $\gamma$  пригнічують зв'язування моноцитів з молекулами адгезії, що знаходяться на поверхні ендотелію, і проникнення макрофагів в субінтимальний простір. PPAR $\gamma$  пригнічують експресію ендотелієм молекул адгезії, пригнічують транскрипцію гена тромбоксансинтази, рецептора тромбоксану, тромбоцитозалежного і базального чинників росту фібробластів, а також відіграють важливу роль а процесів атерогенезу. Стимуляція PPAR $\gamma$  дозволяє знизити рівень тригліцеридів, виявляючи антипроліферативну дію і покращуючи функцію ендотелію. Агоністи PPAR $\gamma$  мають властивість підсилювати продукцію адипонектину, але в той же час сама їх активність залежить від рівня секретії адипонектину. В свою чергу адипонектин нівелиює негативні ефекти лептину, IL-6 і ФНП-а, PAI-1 і ангіотензину II [24].

Активация PPAR $\alpha$  в печінці сприяє катаболізму жирів в організмі (тобто їх утилізації). ПНЖК знижують експресію генів, залучених в синтез холестерину і жирних кислот. Особливо корисні для організму омега-3-жирні кислоти, якими багаті риб'ячий жир, лляне масло і волоські горіхи. Риб'ячий жир знижує рівень холестерину в крові і печінці, омега-3-жирні кислоти мають протизапальну дію, так як функціонують в якості субстратів для синтезу протизапального простагландину E3, протектину і резолвіну, що беруть участь в розсмоктуванні запалення і захисту клітин. Крім того, омега-3-жирні кислоти змінюють ацетилювання гістонів і таким чином пригнічують дію транскрипційного фактору NF- $\kappa$ B на гени імунної відповіді і апоптозу, які він регулює [25].

У всіх цих тканинах PPARs є головними регуляторами метаболізму глюкози, жирних кислот і ліпопротеїнів, балансу енергії, проліферації і диференціювання клітин, запалення і атеросклерозу. Будь-які порушення регуляції цих метаболічних шляхів можуть призвести до розвитку ожиріння, діабету, серцево-судинних захворювань, системного запалення та аутоімунних захворювань.

Отже, PPAR рецептори здійснюють негативний регуляторний вплив на перебіг запального процесу та впливають на функцію Т-лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, дендритних та тучних клітин.

Таким чином, PPAR рецептори приймають вирішальну роль у виникненні системного запалення - загальної ланки імунпатогенезу псоріазу та ожиріння, тож можуть бути використані у якості потенційних мішеней при виборі ефективного, патогенетично обумовленого методу лікування цих коморбідних станів.

Література

1. Yemchenko Ya. Osobennosti klinicheskogo techeniya psoriaza u bol'nyh 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).
2. Yemchenko Ya, Ischeykin K, Kaydashev I. Analiz zahvoryuvanosti ta poshirenosti na psoriaz v Ukraini ta v Poltavsk'iy oblasti [Analysis of the incidence and prevalence of psoriasis in Ukraine and in the Poltava region]. Aktual'ni problemi suchasnoi medicini: Visnik ukrains'koj medichnoi stomatologichnoi akademii. 2014; 3 (47):72-76. (Ukrainian).
3. Yemchenko Ya. Stan sistemnogo zapalennya u hvorih psoriatichnoyu hvoroboyu seredn'ogo stupenya tyazhkosti iz sputnim 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).
4. Babak O.Ya, Yarnish N.V, Shkol'nik V.V. Ozhirinnya yak puskoviy mehanizm adipocitokinovogo kaskadu [Obesity as a trigger mechanism of the adipocytokine cascade]. Medicina transportu Ukraini. 2012; 2: 94-99. (Ukrainian).
5. Hayrutdinov V.R. Rol immunnoy sistemyi kozhi v patogeneze psoriaza. Immunopatol, allergol, infektol [The role of the skin's immune system in the pathogenesis of psoriasis]. 2012; 2:54-62. (Russian).
6. Yemchenko Ya. Riven pokaznykiv systemnoho zapalennya u khvorykh na psoriaz obtiazheni metabolichnym sindromom [The level of indicators of systemic inflammation in patients with psoriasis burdened with metabolic syndrome]. Zhurnal dermatovenerologii ta kosmetologii imeni M.O. Torsueva. 2018; № 1 (38):31-35. (Ukrainian).
7. Nakashima R, Yamane K, Kamei N. et al. Low serum levels of total and high-molecular-weight adiponectin predict the development of metabolic syndrome in Japanese-Americans. J. Endocrinol. Invest. 2011; 34: 615-619.
8. Sente T., Van Berendoncks A.M., Hoymans V.Y., Vrints C.J. Adiponectin resistance in skeletal muscle: pathophysiological implications in chronic heart failure. J. Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016; 7(3): 261-274.
9. Sente T., Gevaert A., Van Berendoncks A. et al. The evolving role of adiponectin as an additive biomarker in HFREF. Heart Fail. Rev. 2016; 21(6): 753-769.
10. Peri-Okonny P.A., Ayers C., Maalouf N. et al. Adiponectin predicts against incident hypertension independent of body fat distribution: observations from the Dallas Heart Study. Diabetes Metab. Res. Rev. 2017; 33(2): 68-75.
11. Zhang J., Xia L., Zhang F. et al. A novel mechanism of diabetic vascular endothelial dysfunction: hypoadiponectinemia-induced NLRP3 inflammasome activation. Biochim. Biophys. Acta. 2017; 6: 1556-1567.
12. Kizer J.R. Adiponectin, cardiovascular disease, and mortality: parsing the dual prognostic implications of a complex adipokine. Metabolism. 2014; 63: 79-83.
13. Ntzouvani A., Fragopoulou E., Panagiotakos D. et al. Reduced circulating adiponectin levels are associated with the metabolic syndrome independently of obesity, lipid indices and serum insulin levels: a cross-sectional study. Lipids Health Dis. 2016; 15(1): 140-147.
14. Yemchenko Ya, Ischeykin K, Kaydashev I. Zalezhnist' kliniko-laboratornih pokaznykiv vid rivnyia sistemnogo zapalennya u hvorih psoriatichnoyu hvoroboyu [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).
15. Yemchenko Ya. Stan sistemnogo zapalennya u hvorih psoriatichnoyu hvoroboyu seredn'ogo stupenya tyazhkosti iz sputnim 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).
16. Liu Z., Xiao T., Peng X. et al. APPLs: More than just adiponectin receptor binding proteins. Cell Signal. 2017; 32: 76-84.
17. Kaydashev I.P. NF-kB-signalizaciya kak osnova razvitiya sistemnogo vospaleniya, insulinorezistentnosti, lipotoksichnosti, saharnogo diabeta 2-go tipa i ateroskleroza [NF-kB-signalization as a basis for development of systemic inflammation, insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis]. Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal 2011; 3(35): 35-40. (Ukrainian).
18. Banerjee A., Khemka V.K., Roy D. et al. Role of serum adiponectin and vitamin D in prediabetes and diabetes mellitus. Can. J. Diabetes. 2017; 41(3): 259-265.
19. Gasbarrino K., Zheng H., Hafiane A. et al. Decreased adiponectin-mediated signaling through the AdipoR2 pathway is associated with carotid plaque instability. Stroke. 2017; 48(4): 915-924.
20. Holland W.L., Xia J.Y., Johnson J.A. et al. Inducible overexpression of adiponectin receptors highlight the roles of adiponectin-induced ceramidase signaling in lipid and glucose homeostasis. Mol. Metab. 2017; 6(3): 267-275.
21. Suganami T., Tanimoto-Koyama K., Nishida J. et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27: 84-91.
22. Riestra P., Gebreab S.Y., Xu R. et al. Gender-specific associations between ADIPOQ gene polymorphisms and adiponectin levels and obesity in the Jackson Heart Study cohort. BMC Med. Genet. 2015; 16: 65-59.
23. Kamylov FKh, Mufazalova NA, Kapuler OM. Tsytokinovi dysbalans v ymmunopatogeneze psoriaza. Fundamentalni doslidzhennia [Cytokine disbalance in the immunopathogenesis of psoriasis]. 2015; 1: 65-71. (Russian).
24. Zhao W., Wu C., Li S., Chen X. Adiponectin protects palmitic acid induced endothelial inflammation and insulin resistance via regulating ROS/IKKβ pathways. Cytokine. 2016; 88:167-176.
25. Kaydashev I.P. Izmennenie obrazu zhizni, narushenie energeticheskogo metabolizma i sistemnoe vospalenie kak faktory razvitiya bolezney civilizacii [Lifestyle changes, impaired energy metabolism and systemic inflammation as factors for the development of civilization diseases]. Ukrains'kiy medichnyi chasopis. 2013; 5: 103-108. (Ukrainian).

Реферат

РОЛЬ PPAR В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА И ОЖИРЕНИЯ

Емченко Я.А.

Ключевые слова: псориаз, ожирение, патогенез, 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 поражение 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. Данные многих клинических исследований доказывают, что в последнее время наблюдается увеличение случаев коморбидности псориаза и ожирения, что приводит к тяжелым, атипичным, инвалидизирующим и резистентным к терапии формам дерматоза. Все это значительно ухудшает качество жизни пациентов, снижает работоспособность и социальную активность больных псориазом, что определяет не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы. Причинами развития псориаза и абдоминального ожирения являются иммунологические нарушения и генетические дефекты. Особенностью патогенеза у больных псориазом с ожирением, в отличие от больных без избыточной массы тела, является статистически значимое возрастание гиперлептинемии и увеличение системного цитокинового провоспалительного по-

тенциала. Поэтому перспективой дальнейших исследований является более углубленное изучение иммунопатогенеза коморбидности псориатической болезни, что даст возможность выявить новые мишени терапии данного дерматоза.

### Summary

THE ROLE OF PPAR IN THE PATHOGENESIS OF PSORIASIS AND OBESITY

Yemchenko Ya.

Key words: psoriasis, obesity, pathogenesis, systemic inflammation.

Psoriasis is one of the most common chronic recurrent multifactorial diseases of the skin with a predominance of genetic predisposition. The disease is characterized by hyperproliferation of epidermal cells, impairment of the keratinisation against the background of inflammatory reactions in the dermal layer, the nails, joints and scalp involvement. According to the results of clinical and epidemiological research, about 3-4% of the population of our planet has psoriasis, regardless of sex, age and ethnic group, while the share of this pathology in the overall structure of skin diseases reaches from 1% - to 40%, according to some reports. However, despite the wide prevalence of psoriasis and a huge number of works on this issue, there is still no shared view on the pathogenesis of this dermatosis. The data presented by many clinical studies show that there has been a recent increase in cases of comorbidity of psoriasis and obesity, leading to severe, atypical, disabling and resistant to the treatment forms of dermatosis. All this considerably impairs the quality of life of patients with psoriasis, reduces their working capacity and social activity that lays emphasis on not only the medical but also the social significance of the problem. Immunological disorders and genetic defects have been proven as the causes of psoriasis and abdominal obesity. The distinctive feature of the pathogenesis in the patients having comorbidity of psoriasis and obesity, in contrast to the patients without excessive body weight, is a statistically significant increase in hyperleptinemia and in systemic cytokine proinflammatory potential. Therefore, the vision for the future research is in-depth study of the pathogenesis of comorbid disease in patients with psoriasis that will contribute to reveal new targets for the treatment of this dermatosis.

DOI 10.31718/2077-1096.19.2.229

UDC 617.764.1

**Katsenko A. L., Sherstiuk O.A., Svintsytska N.L., Piliuhin A.V., Piliuhin V.A.**

### **GENERAL BIOLOGICAL PATTERNS OF THE STRUCTURE OF HUMAN MAJOR AND MINOR LACRIMAL GLANDS AND UNDER-RESEARCHED ASPECTS OF THEIR MORPHOLOGY**

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

*The article discusses the fundamental and modern data on the structure and functions of human large and small lacrimal glands. The palpebral lobe of the human lacrimal gland consists of numerous fairly large lobules, which are almost of identical structure. Each lobule has several axial excretory intralobular ducts. Their branches along the whole length are surrounded by secretory epithelial components in the form of terminal sections and the corresponding finest terminal lacrimal ducts that are grouped into the grape-bunch structural elements. Blood supply to the capillary network of the lacrimal gland and its alveoli is carried out by several arterioles that run through very large interstitial spaces rich in fatty tissue. Each arteriole supplies several adjacent lobules. The network of capillaries can be described as integral and is not divided into segments that would correspond to sublobular units. Blood capillaries are located in the spaces between several adjacent terminal portions. Thus, the fact of close syntopic similarity of the intralobular excretory ducts and postcapillary venules has been confirmed. The article poses the appropriateness of more detailed morphological studying of anatomical and topographic characteristics of the lacrimal glands. It has been found out the lack of information on the cellular composition of the wall of the excretory ducts of the lacrimal gland, both in humans and in laboratory rats, in order to compare their morphology and the quality of the secretion they produce. It would be interesting to compare the morphology of the human lacrimal glands and the Gardner gland in rats to identify general biological characteristics of the structure and functioning.*

Key words: lacrimal gland, excretory duct, hemomicrocirculatory bed, stereomorphological analysis.

The human lacrimal apparatus is known to include the lacrimal gland, consisting of two lobes, the orbital and palpebral ones, and a number of accessory tiny lacrimal glands scattered through the upper fornix of lacrimal sac. According to A. Hemm, D. Cormac, the lacrimal fluid is produced by the lacrimal glands of various localization and size, and, according to their data, minor (accessorial)

lacrimal glands are scattered along both fornices of conjunctiva, but are more numerous in the anterior fornix of conjunctive than in posterior one. These are the so-called Krause glands. Similar in their structure and secretion, the minor glands were found in the lacrimal caruncle, where they are even tinier in size compared to the minor conjunctival lacrimal glands of the fornices [5; 13; 25].