

І.Б. Попова, І.П. Кайдашев

ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

Окремі аспекти епігенетичного контролю процесів запалення у хворих на псоріаз

У з'ясуванні етіопатогенезу псоріазу особливий інтерес викликає роль сіртуїнів – NAD⁺ (нікотинамідаденіндинуклеотид)-залежних деацетилаз. Результати сучасних досліджень сіртуїнів доводять їхню складну систему, яка впливає на численні інші молекули та шляхи. На сьогодні мало вивчено зміни сіртуїнів під впливом зовнішніх чинників, а також їхню роль у розвитку окремих захворювань, зокрема псоріазу. У кількох дослідженнях автори намагалися з'ясувати, чи є зв'язок між спадковою мінливістю сіртуїнів та станом здоров'я. На сьогодні є дані, які свідчать про можливу асоціацію між деякими аспектами спадкової мінливості сіртуїнів та ризиком ожиріння. Необхідність активізації метаболічних процесів, ліполізу у хворих на псоріаз створили передумови для застосування активаторів сіртуїнів, таких як ресвератрол.

Ключові слова

Етіопатогенез псоріазу, сіртуїни, епігенетичний контроль, ресвератрол.

Дослідження тонких механізмів індивідуального розвитку організму є однією з центральних проблем сучасної молекулярної біології. В наш час не викликає сумнівів важливість ролі епігенетичної мінливості в різноманітних фундаментальних процесах, зокрема онтогенезі, механізмах експресії генів та загалом еволюції. За даними останніх досліджень, існує кілька механізмів реалізації епігенетичної модифікації, які не змінюють ланцюгову структуру дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), серед яких важливе місце посідають модифікації гістонових та негістонових білків, що пов'язані з процесами ацетилювання (деацетилювання) [15].

В актуальності дослідження, яка полягає у з'ясуванні етіопатогенезу псоріазу, особливий інтерес викликає роль сіртуїнів – NAD⁺(нікотинамідаденіндинуклеотид)-залежних деацетилаз [3]. Результати сучасних досліджень сіртуїнів доводять, що вони є складною системою, яка впливає на численні інші молекули та шляхи. На сьогодні мало вивчено зміни сіртуїнів під впливом зовнішніх чинників, а також їхню роль у розвитку окремих захворювань, зокрема і псоріазу [22].

Регулятор SIR (сіртуїнів) та сіртуїн-гени є класом специфічних білків, виявлених у всіх живих організмів. У ссавців ідентифіковано сім сіртуїн-генів – від SIRT1 (сіртуїн 1) до SIRT7

(сіртуїн 7). Сіртуїни, на думку дослідників, є генами регулятора SIR та мають вплив на інші гени. Самі сіртуїни також можуть під впливом інших генів реагувати на велику кількість чинників, зокрема і навколишнього середовища. Вони, як стверджують дослідники, відіграють особливо важливу роль у реакції організму на певні типи стресу та у випадках токсичних уражень. Сіртуїни регулюють репродукцію і тривалість життя у найпростіших організмах (дріжджі, бактерії) та, як припускають дослідники, впливають на біологічні процеси старіння у ссавців [53]. Дослідження системи сіртуїнів свідчать про поглиблення розуміння їх ролі у вмиканні складних біологічних реакцій, які на молекулярному рівні впливають на інші регуляторні системи. Реакції системи сіртуїнів на фактори навколишнього середовища, її роль у підтриманні здоров'я або розвитку захворювань на сьогодні недостатньо вивчені та зрозумілі. У ссавців перший сіртуїн ідентифіковано як регулятор типу спарювання (SIRT1). Це вважається гомологічною послідовністю генів (біологічно еквівалентна послідовність генів через різні види) до SIRT2 (сіртуїн 2). Продуктом SIRT1 є фермент SIRT1. Шість інших генів сіртуїнів також ідентифіковано у ссавців (SIRT1–SIRT7) в ядрі, цитоплазмі та мітохондріях. Також сіртуїни широко представлені в більшості

тканин організму [48], але в різній кількості. Спочатку сіртуїни було охарактеризовано як деацетилази гістонів III класу, родина NAD⁺-залежних ферментів, які деацетилюють залишки лізину в різноманітних білках. Реакції деацетилювання гістонів сіртуїнами специфічні для ацетильованих залишків лізину та призводять до видалення ацетильованих груп із залишків гістонів та перенесення їх на рибозильну ділянку NAD⁺. Результатом реакції є утворення деацетильованого білка, нікотинаміду і 2-О-ацетил-ADP-рибози. З часом було встановлено, що сіртуїни також беруть участь у реакціях деацетилювання негістонових білків, причому каскад реакцій такий самий, як і для гістонів [13, 27, 40]. Із семи сіртуїнів найбільш досліджено SIRT1. Його виявлено в кількох відділах головного мозку, зокрема і гіпоталамусі, а також у серці, нирках, печінці, підшлунковій залозі, м'язах, селезінці [50]. SIRT2 найбільше представлений в адипоцитах білої та сірої речовини мозку і нервової системи загалом. SIRT3 виявляється в мітохондріях м'язів, серці, нирках та метаболічно активних тканинах [25]. SIRT4, інший мітохондріальний сіртуїн, є в багатьох метаболічно активних тканинах, м'язах, мозку, серці [31]. SIRT7 виявлено також у багатьох клітинах, адипоцитах та кардіоміоцитах. Також є відомості про спадкову мінливість сіртуїнів.

Більшість дослідників провідною у механізмі розвитку псоріазу вважають генетичну теорію [7, 8], а провокуючими факторами — травматичні, фізичні, хімічні, медикаментозні, біологічні, інфекційні, а також неадаптоване харчування і психогенний стрес [52]. Виявлення зв'язку соматичних розладів не лише з певними структурними змінами тих чи інших органів і систем, а й з афективними зрушеннями вважають одним з пріоритетних напрямів сучасних досліджень. Потребу у вивченні механізмів психосоматичних кореляцій (шляхів трансформації негативних емоцій у фізіологічні, на межі норми, оборотні зміни або патологічні розлади) та з'ясування істинного співвідношення психічного і соматичного в стані хворого (порушень будь-яких органів і систем, з одного боку, і внутрішньої картини хвороби — з іншого) дедалі більше усвідомлюють фахівці усіх галузей медицини [9]. Псоріаз часто супроводжується тривожністю і/або депресією, що призводить до суїцидальних думок. Справді, псоріаз поряд з іншою хронічною патологією, що становить загрозу здоров'ю, дуже впливає на розвиток депресії, що відповідно посилюється у разі затяжного перебігу хвороби [1]. Проведені дослідження насамперед зосереджено на SIRT1. У SIRT1 є числен-

ні поліморфізми нуклеотиду (SNPs (поодинокі нуклеотидні поліморфізми)), що виявляються в ділянці гена, який вважається відповідальним за спадкову мінливість. Вони включають rs12413112, rs1467568, rs2273773, rs3758391, rs3818292, rs7069102, rs730821, rs7895833. У кількох дослідженнях автори намагалися з'ясувати, чи є зв'язок між спадковою мінливістю SIRT1 та станом здоров'я. На сьогодні є дані, які свідчать про асоціацію між окремими аспектами спадкової мінливості SIRT1 та ризиком ожиріння [58], а також як реакцію на спосіб життя в поєднанні з ожирінням, спадковою мінливістю SIRT1 та рівнем летальності при діабеті II типу і серцево-судинній патології [59]. Псоріаз доволі часто асоціюється з надмірною масою тіла. За статистичними даними досліджень, проведеними в США протягом двох років, у хворих на псоріаз середня маса тіла становила понад 90 кг [11, 36, 46]. Індекс маси тіла вищий при загостреній формі псоріазу [5, 39]. Збільшення підшкірної жирової клітковини у хворих на псоріаз з ожирінням сприяє дисліпідемії та зростанню кардіометаболічного ризику [16]. Експресія генів, що кодують сіртуїни, а також ферментативна активність самих сіртуїнів у тканині перебувають під впливом багатьох чинників — зміни зовнішнього середовища, раціону харчування, способу життя. Деякі з цих чинників (зменшення калорійності харчування, голод, фізичне навантаження, вживання алкоголю, тютюнокуріння, переохолодження, стрес) можуть мати епігенетичний вплив. Зменшення калорійності харчування чинить виразний вплив на систему сіртуїнів. Результати спостережень за пацієнтами з надмірною масою тіла у процесі схуднення продемонстрували збільшення експресії SIRT1 [38]. Крім того, зміну експресії сіртуїнів внаслідок обмеження надходження калорій в організм можна розглядати як один зі шляхів розвитку адаптаційних реакцій на стрес. Серед реакцій, що змінюють рівень сіртуїнів, можна виділити посилений ліполіз і мобілізацію жирних кислот з білої жирової тканини, підвищений гліюконеогенез, бета-окиснення жирних кислот та знижений гліколіз [20]. Також виявлено асоціацію між спадковою мінливістю SIRT1, летальністю у хворих на діабет типу II і тютюнокурінням, водночас між спадковою мінливістю SIRT1 та тривалістю життя зв'язок не простежується [17]. Варто зауважити, що на сьогодні немає достатньо достовірних даних для того, щоб зробити висновки щодо ролі спадкової мінливості сіртуїнів та стану здоров'я людини. Фактичну експресію тканин SIRT1 або його ферментну активність у наведених дослідженнях не було визна-

чено, і це є значним обмеженням, оскільки експресія та активність сіртуїнів може дуже змінюватися під впливом багатьох негенетичних чинників. Водночас кожний фермент сіртуїнів є продуктом відповідного гена сіртуїнів, як зазначено вище, експресія та активність ферментів сіртуїнів у будь-якій тканині значно змінюються під впливом зовнішнього середовища, дієти, зміни способу життя. За повідомленнями дослідників, експресія змінюється внаслідок зниження калорійності харчування, вживання алкоголю, куріння, переохолодження, отруєння та навіть постійного контакту з певними хімічними речовинами. Модулюючи білкову активність, сіртуїни здатні до регулювання численних процесів метаболізму, які посилюють клітинні та системні адаптивні реакції на стрес. Такі дані отримано за результатами дослідження з обмеженням їжі — харчовим стресом. Обмеження їжі викликає експресію SIRT1 у печінці, м'язах. Локально SIRT1, кількість якого збільшується під час голодування, взаємодіє та деацетилює різноманітні білки у тканинах, включаючи PPAR- γ та PGC-1 α . Деацетилювання цих двох білків зміщує біологічні функції адаптивними засобами, що протидіють харчовому стресу. В печінці експресія PGC-1 α впливає на білки, задіяні в гліоконеогенезі, гліколізі та бета-окисненні жирних кислот. Зменшення активного (ацетилюваного) PGC-1 α та збільшення деацетилювальної активності SIRT1 розпочинає каскад ефектів на інші білки, які призводять до відносного збільшення гліоконеогенезу та бета-окиснення жирної кислоти з відповідним зменшенням у гліколізі. Внаслідок цього спостерігається збільшення печінкової потужності глюкози, яка допомагає підтримати її гомеостаз та посилити обмін у жирових клітинах для утворення енергії, що і є адаптивними реакціями під час харчового стресу [43]. У разі тяжкого або тривалого перебігу псоріазу виявляється виражена дисліпідемія. Така ж дисліпідемія притаманна і хворим на псоріаз із супутнім ураженням печінки. Порушення ліпідного обміну має негативний вплив на стан мікроциркуляції та клінічний перебіг псоріазу. Порушення вільнорадикального окиснення є раннім неспецифічним механізмом. Ультрафіолетове опромінення сприяє окисненню та активації процесів апоптозу. Активування NO-системи своєю чергою призводить до інтенсифікації ПОЛ (перекисне окиснення ліпідів), що сприяє посиленню гіпоксичних явищ у клітинних структурах. У хворих на еритематози процеси ПОЛ з етапу ланцюга адаптаційних процесів трансформуються в один з патогенетичних факторів, який визначає гли-

бину патологічних порушень [2]. Внаслідок глибоких метаболічних порушень змінюється біотрансформація вільної форми вітамінів у коферментну. У разі недостатнього їх надходження спостерігається тканинний дефіцит вітамінів, що підтримує дисбаланс тканинного обміну з висхідним каскадом вільнорадикальних реакцій і гіпоксичних явищ, характерних для хронічного запалення [28]. У м'язах SIRT1, деацетилюючи PGC-1 α (ко-активатор 1 α), активуючись у мітохондріях, викликає окиснення жирної кислоти та допомагає підтримувати вироблення АТФ (аденозинтрифосфат) у відповідь на низький рівень глюкози [18]. У жировій тканині викликаний SIRT1 деацетилюваний PPAR- γ змінює експресію генів PPAR- γ -influenced, змінюючи процеси метаболізму до ліполізу, викликаючи вільну мобілізацію жирів, які можуть використовуватися для енергії [41]. Голодування також збільшує експресію SIRT2 у жировій тканині, який сприяє змінам на користь збільшення ліполізу [55]. Провідну роль у розвитку псоріазу відіграють порушення адаптаційно-компенсаторних та нейроендокринних механізмів регуляції гомеостазу [32], пов'язані з внутрішньоклітинним метаболізмом і системою вторинних посередників, зокрема мелатоніну. Клінічними виявами порушення проліферації та дифереціювання епідермоцитів, імунної регуляції, мікроциркуляції є ураження шкіри, опорно-рухового апарату, внутрішніх органів, а біохімічними — гіпоксія та активація ПОЛ, ліпідний дисбаланс, порушення кальцієвого гомеостазу та інше [10]. Аналіз метаболічних порушень у хворих на псоріаз свідчить, що при ексудативному, артропатичному псоріазі, псоріатичній еритродермії не менше ніж у 80 % випадків виявляється запальний біохімічний сироватковий синдром, синдром гепатоцитолізу та гепатоцелюлярної недостатності — у понад 10 % випадків лише при псоріатичній еритродермії, а холецистобіліарний — тільки при артропатичному псоріазі [14]. Під час обмеження харчування експресія SIRT3 регулюється позитивно в печінці та скелетних м'язах. Один з результатів такої підвищеної регуляції простежується з ацетил-КоА-синтетазою (AceCS2). SIRT3 деацетилює (та активує) AceCS2 в мітохондріях. Це каталізує перетворення ацетату до ацетил-КоА та дає змогу тканинам використовувати ацетат ефективніше під час активації SIRT3 у разі обмеження харчування, що певним чином гарантує ефективніше окиснення жирів. Інакше проміжні продукти і тригліцериди будуть накопичуватися. Це явище продемонстровано на щурах з недостатністю в обох алелях SIRT3. Щури мали фенотипову

норму в базових умовах обстеження, але результати інших досліджень свідчать про гіперацетилювання деяких мітохондріальних білків. Результат — зменшення рівня АТФ та більша кількість продуктів проміжної ланки жирів і тригліцеридів, які накопичуються в печінці [23]. Обмеження харчування також збільшує частку SIRT5 у печінці, що позитивно регулює активність CPS1. CPS1 впливає на збільшення утворення внаслідок обмеження харчування аміаку, а також на процес вироблення сечі [51]. Звісно, це не повністю характеризує загальну картину сіртуїнопосередкованої реакції на обмеження їжі, однак відображає етіопатогенетичні зміни (зокрема і внаслідок голодування), оскільки зміни експресії сіртуїнів та відповідна їхня активність модулюють активність інших білків у численних тканинах (деякі з них мають вплив на інші білки). Тобто можна припустити, що зазначені вище реакції системи сіртуїнів на обмеження харчування призводять до каскаду реакцій активності різноманітних білків у багатьох тканинах, що зрештою дає змогу організму координувати адаптивну реакцію до харчового стресу. В усіх ферментах сіртуїнів виявлено абсолютну залежність від наявності ко-ферменту NAD^+ як ко-субстрату для їхньої активності. Активний фермент сиртуїну з використанням NAD^+ призводить до утворення нікотинаміду, тобто вітаміну B_3 [26]. У сіртуїн- NAD^+ -реакції ендогенно сформований нікотинамід діє як інгібітор активності сіртуїнів, викликаючи одну з основних реакцій обміну — анулювання ковалентної проміжної ланки реакції за рахунок деацетиляції або рибосилтрансферазних реакцій [56]. Нікотинамід не один у цій пригнічувальній активності. Усі метаболіти NAD^+ зумовлюють певне гальмування реакції сіртуїнів в експериментальних умовах, створюючи, як здається, конкуренцію у зв'язувальній ланці ко-ферменту. Однак з усіх NAD^+ -метаболітів найпотужнішим все ж таки вважається нікотинамід [34]. Гальмування, яке викликає нікотинамід та інші метаболіти, впливає на активність сіртуїнів, не пригнічуючи експресію гена або кількість самих сіртуїнів [47]. Такі дані цікаві тим, що можуть мати значення під час вибору стратегії лікування: збільшення дози вітаміну B_3 з метою підвищення рівня NAD^+ або використання нікотинаміду як інгібітора сіртуїнів [24]. До того ж на сучасному етапі у практиці дерматовенерологів як підтримувальне лікування при псоріазі набувають ширшого застосування полівітамінні комплекси в поєднанні з мікроелементами, що дає змогу краще коригувати добове надходження їх в організм та запобігти розвитку ускладнень. У стаціонарній та регресивній стаді-

ях призначають вітаміни А, С, Е, B_1 , B_2 , B_3 , B_6 , B_{12} , нікотину та фолієву кислоти [4].

Необхідність активізації метаболічних процесів, ліполізу створила передумови для розроблення препаратів — активаторів SIRT, зокрема ресвератролу. Ресвератрол — природний мультифенол, який міститься у червоному вині, винограді, арахісі, визнано активатором SIRT1. Вивчення дії ресвератролу, особливо при захворюваннях, припустимо пов'язаних з порушенням метаболізму, викликає інтерес, оскільки має вплив на утворення глюкози, метаболізм ліпідів [57]. Ресвератрол у дослідженнях демонструє антиоксидантну активність, що має велике значення при захворюваннях, які супроводжуються реакціями окиснення, зокрема серцево-судинних захворюваннях, злоякісних новоутвореннях. Дослідження антиоксидантної активності ресвератролу в еритроцитах людини *in vitro* показали, що він має захисні властивості від викликаного перекисного окиснення ліпідів, однак менші порівняно з квертицином. Синергічний ефект спостерігався і у випадках одночасного застосування обох препаратів [37]. Д. Сінклер та його група спочатку дослідили ефект ресвератролу на культурі дріжджів (*Saccharomyces cerevisiae*). Як засвідчили результати, ресвератрол продовжив тривалість життя культури, збільшуючи генетичну експресію ферменту SIR2 нікотинамідаденіндинуклеотиду [19]. У 2006 р. група Д. Сінклера оприлюднила результати роботи про вплив вживання ресвератролу на стан здоров'я і тривалість життя у щурів [12]. Дві групи отримували стандартне харчування або харчування з підвищенням його калорійності з ресвератролом або без нього. В обох групах, які перебували на висококалорійній дієті, учасники набрали масу тіла, однак група, яка отримувала ресвератрол, продемонструвала посилення гліоконеогенезу, зсув обміну речовин до ліполізу та покращення власне моторних функцій [54]. Інші дослідження показали, що вживання ресвератролу у вищій дозі запобігло розвиткові ожиріння. У щурів, як і в людей, фермент SIRT1, SIRT2 позитивно регулюється ресвератролом [29]. Дослідники припускають, що фізіологічний стан щурів покращувався завдяки стимуляції SIRT1- NAD -залежного ферменту, який допомагає регулювати обмін жирних кислот, гліоконеогенез, гліколіз у печінці та впливає на стан здоров'я і тривалість життя [35]. Ресвератрол також має протизапальну активність, яка, можливо, пояснюється гальмуванням активації NF- κ B. Ресвератрол пригнічує передавання сигналів NF- κ B, що своєю чергою зменшує транскрипцію ДНК та регулює експресію цитокіну

[49]. У численних дослідженнях протизапальної дії ресвератролу висловлюються припущення, що цей препарат є потужним протизапальним засобом, який може використовуватися в багатьох клінічних випадках із залученням запалення. Дослідження за участю хворих на бронхіальну астму, обструктивне захворювання легень, артрит підтверджують ці припущення [45]. Лікування псоріазу завжди передбачає широкий спектр комплексних терапевтичних заходів, зокрема застосування стероїдних препаратів, цитостатиків (метотрексат), ретиноїдів, препаратів вітаміну D, геліотерапії (UVB та PUVA) та в деяких випадках антибактеріальної терапії [21]. Деякі з них можуть викликати тяжкі побічні ефекти, тож актуальність розроблення безпечніших методів лікування не викликає сумнівів. Присутність SIRT1 у кератиноцитах шкіри та доведена роль у розвитку псоріазу NF-κB дає підстави припустити, що ресвератрол, який характеризується потужною протизапальною дією, має позитивно впливати на перебіг хвороби. Дослідження ІМQ (моделювання псоріазу в щурів) показали, що застосування ресвератролу призводить до зменшення еритеми, інфільтрації шкіри, лущення тощо. Також у дослідженні було продемонстровано, що ресвератрол пригнічує NF-κB [30] та зменшує активність NF-κB у культурі кератиноцитів, ліпополісахаридів (LPS), фактору некрозу пухлини альфа (TNF-α) та інтерферону гамма (IFN-γ) [42]. Крім того, в дослідженнях 2001 року у групі хворих на псоріаз, які використовували 1 % мазь з ресвератролом, спостерігалось значне покращення стану, порівняно з групою пацієнтів, які наносили на ділянки ураження стероїдні мазі, та групою хворих, які застосовували мазі з похідними вітаміну D [6]. За результатами дослідження значне клінічне покращення встановлено у 80 % хворих на псоріаз, яким було призначено мазь з 1 % ресвератролом; покращення у групі пацієнтів, які використовували стероїдні мазі, досягнуто в

10 % випадків; у групі хворих, що наносили на шкіру мазі з похідними вітаміну D, покращення досягнуто в 47 %. Стан шкіри пацієнти також оцінювали самостійно за допомогою індексу непрацездатності при псоріазі (Psoriasis disability index, PDI), який включає 15 запитань стосовно повсякденного життя пацієнта, професійної діяльності, особистісних взаємовідносин та вільного часу. Покращення спостерігалось лише у групі хворих, які використовували мазь з 1 % ресвератролом. Водночас в інших дослідженнях виявлено зниження швидкості міграції фібробластів під дією ресвератролу [33]. Вперше було показано здатність ресвератролу запобігати наслідкам впливу опромінення на шкіру та знижувати швидкість міграції фібробластів, що може мати велике значення для терапії захворювань, пов'язаних з фіброзом шкіри. За даними інших дослідників, які вивчали стан стромальних клітин та експресію і функцію білків стромального фактора стромальних клітин 1 (stromal cell-derived factor, SDF-1) у нормальній шкірі людини та шкірі при патологічному стані, надзвичайно високий рівень SDF-1-транскрипції виявлено при багатьох патологічних станах шкіри — псоріазі, базаліомі та пласкоклетинному раку, тобто ресвератрол стимулює проліферацію епідермальних кератиноцитів [44].

Враховуючи викладене, зокрема зв'язок захворювання на псоріаз з механізмами психосоматичних реакцій, збільшенням індексу маси тіла, підвищенням кардіометаболічного ризику, вираженою дисліпідемією, порушення глікогенезу та доведений вплив на всі зазначені етіопатогенетичні фактори системи сіртуїнів, можна припустити, що препарати ресвератролу, які мають протизапальну, антиоксидантну дію, посилюють глікогенез, знижують швидкість міграції фібробластів, позитивно впливатимуть на перебіг хвороби, сприятимуть досягненню раннього та стійкого терапевтичного ефекту і покращать якість життя хворих.

Список літератури

1. Бамер Ю.А., Перетмани Ф., Куль Ю. Роль психосоціальної навантаженості при вульгарному псоріазі // Дерматологія.— 2010.— № 1.— С. 39—47.
2. Дикова О.В. Клинико-патогенетическое обоснование средств метаболической коррекции в комплексном лечении псориаза, атопического дерматита, экземы: автореф. дис. д. фарм. н.— 2011— 279 с.
3. Кайдашев И.П. Сиртуины— универсальные регуляторы клеточных функций // Biopolymers and Cell.— 2012.— Т. 28, № 2.— С. 93—102.
4. Карнаух Ю.В. Еволюція поглядів на механізми розвитку псоріатичного артриту // Укр. терапевт. журн.— 2010.— № 2.— С. 101—106.
5. Митченко Е.И. Метаболический синдром: состояние проблемы и лечебные подходы // Практична ангіологія.— 2006.— № 1.— С. 14—18.
6. Пат. EP20010106638 A61K31/59, 31:047 Resveratrol for the treatment of exfoliative eczema, acne or psoriasis / Giannella A., Giannella J., Pelliccia M.T.; D.B.P. (Development Biotechnological Processes) di Rossi Valentina e C. s.n.c.— № 20010106638; заявл. 16.03.00; опубл. 04.10.01 European patent office № 12/82.
7. Романенко К.В., Лебединская Л.А. Псоріаз — полигенная форма дерматоза с наследственной предрасположенностью // Дерматол. та венерол.— 2004.— № 1 (23).— С. 7—11.
8. Рыжко П.П., Федота А.М., Воронцов В.М. Генодерматозы: буллезный эпидермолиз, ихтиоз, псоріаз.— Х.: Фолио, 2004.— 334 с.
9. Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Минеева А.А. Патогенети-

- ческие аспекты лечения больных псориазом // Вестн. дерматол. и венерол.— 2014.— № 5.— С. 86–90.
10. Barnas J.L., Ritchlin C.T. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.*— 2015.— N 41 (4).— P. 643–663.
 11. Barrea L. et al. Nutrition: a key environmental dietary factor in clinical severity and cardio-metabolic risk in psoriatic male patients evaluated by 7-day food-frequency questionnaire // *J. Transl. Med.*— 2015.— N 13.— P. 303–310.
 12. Baur J.A., Pearson K.J., Price N.L. et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet // *Nature.*— 2006.— N 444.— P. 337–342.
 13. Blander G., Guarente L. The SIR2 family of protein deacetylases // *Annu. Rev. Biochem.*— 2004.— N 73.— P. 417–435.
 14. Boehncke W.H. Etiology and Pathogenesis of Psoriasis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.*— 2015.— N 41 (4).— P. 665–675.
 15. Dodson A.E., Rine J. Heritable capture of heterochromatin dynamics in *Saccharomyces cerevisiae* // *Elife.*— 2015.— N 4.— P. 456–462.
 16. Farshchian M., Ansar A., Sobhan M. Associations between cardiovascular risk factors and psoriasis in Iran // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*— 2015.— N 8.— P. 437–442.
 17. Flachsbarth F., Nikolaus S. et al. Sirtuin 1 (SIRT1) sequence variation is not associated with exceptional human longevity // *Exp. Gerontol.*— 2006.— N 41.— P. 98–102.
 18. Gerhart-Hines Z., Rodgers J.T., Bare O. et al. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-alpha // *EMBO J.*— 2007.— N 26.— P. 1913–1923.
 19. Guarente L., Picard F. Calorie restriction — the SIR2 connection // *Cell.*— 2005.— N 120.— P. 473–482.
 20. Guclu A., Erdur F.M., Turkmen K. The Emerging Role of Sirtuin 1 in Cellular Metabolism, Diabetes Mellitus, Diabetic Kidney Disease and Hypertension // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*— 2015.— N 20.— P. 577–644.
 21. Gustafson C.J., Watkins C., Hix E., Feldman S.R. et al. Combination therapy in psoriasis: an evidence-based review // *Am. J. Clinical. Dermatol.*— 2013.— N 14.— P. 9–25.
 22. Haigis Y., D.A. Sinclair Mammalian sirtuins: Biological insights and disease relevance // *Ann. Rev. Pathol.*— 2010.— N 5.— P. 253–295.
 23. Hirschey M.D., Shimazu T., Goetzman E. et al. SIRT3 regulates mitochondrial fatty-acid oxidation by reversible enzyme deacetylation // *Nature.*— 2010.— N 464.— P. 121–125.
 24. Hong-Ling Wang et al. SIRT7 Exhibits Oncogenic Potential in Human Ovarian Cancer Cells // *Asian. Pac. J. Cancer Prev.*— 2015.— N 16.— P. 3573–3577.
 25. Huang J.Y., Hirschey M.D., Shimazu T. et al. Mitochondrial sirtuins // *Biochim. Biophys. Acta.*— 2010.— N 8.— P. 1645–1651.
 26. Karbach S. et al. Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2014.— N 34 (12).— P. 2658–2668.
 27. Kong X.X., Wang R., Liu X.J. et al. Function of SIRT1 in physiology // *Biochemistry.*— 2009.— N 7.— P. 703–708.
 28. Krela-Kaźmierczak I. The importance of vitamin D in the pathology of bone metabolism in inflammatory bowel diseases // *Arch. Med. Sci.*— 2015.— N 11 (5).— P. 1028–1032.
 29. Lagouge M., Argmann C., Gerhart-Hines Z. et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-lalpha // *Cell.*— 2006.— N 127.— P. 1109–1122.
 30. Leiberer A., Mundlein A., Drexel H. et al. Phytochemicals and their impact on adipose tissue inflammation and diabetes // *Vascul. Pharmacol.*— 2013.— N 58.— P. 3–20.
 31. Liszt G., Ford E., Kurtev M. et al. Mouse SIR2 homolog SIRT6 is a nuclear ADP-ribosyltransferase // *J. Biol. Chem.*— 2005.— N 280.— P. 21313–21320.
 32. Lowes M.A. et al. Immunology of Psoriasis // *Annu. Rev. Immunol.*— 2014.— N 32.— P. 227–255.
 33. Mamalis A. et al. Resveratrol Prevents High Fluence Red Light-Emitting Diode Reactive Oxygen Species-Mediated Photoinhibition of Human Skin Fibroblast Migration // *PLoS*— 2015.— N 10 (10).— P. 531–542.
 34. Mareike B. et al. Intracellular Mono-ADP-Ribosylation in Signaling and Disease // *Cells.*— 2015.— N 4.— P. 569–595.
 35. Markus M.A., B.J. Morris Resveratrol in prevention and treatment of common clinical conditions of aging // *Clin. Interv. Aging.*— 2008.— N 3.— P. 331–339.
 36. Mease P.J., Goffe B.S., Metz J. et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A randomised trial // *Lancet.*— 2000.— Vol. 356.— P. 385–390.
 37. Mikstacka R., Rimando A.M., Ignatowicz E. Antioxidant effect of trans-resveratrol, pterostilbene, quercetin and their combinations in human erythrocytes in vitro // *Plant Foods Hum. Nutr.*— 2010.— N 65.— P. 57–63.
 38. Murzaku E.C., Bronsnick T., Rao B.K. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2014.— N 71 (6).— P. 531–536.
 39. Neimann A.L., Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis // *Am. J. Clin. Dermatol.*— 2006.— Vol. 55.— P. 829–835.
 40. North B.J., Verdin E. Sirtuins: SIR2-related NAD-dependent protein deacetylases // *Genome Biol.*— 2004.— N 5.— P. 224–232.
 41. Picard F., Kurtev M., Chung N. et al. SIRT1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma // *Nature.*— 2004.— N 429.— P. 771–776.
 42. Potapovich A.I., Lulli D., Fidanza P. et al. Plant polyphenols differentially modulate inflammatory responses of human keratinocytes by interfering with activation of transcription factors NFkappaB and AhR and EGFR-ERK pathway // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*— 2011.— N 255.— P. 138–149.
 43. Purushotham A., Schug T.T., Xu Q. et al. Hepatocyte-specific deletion of SIRT1 alters fatty acid metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation // *Cell. Metabolism.*— 2009.— N 9.— P. 327–338.
 44. Quan C. et al. Dermal fibroblast expression of stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) promotes epidermal keratinocyte proliferation in normal and diseased skin // *Protein. Cell.*— 2015.— N 6 (12).— P. 890–903.
 45. Raj M.H., Abd Elmageed Z.Y., Zhou J. et al. Synergistic action of dietary phytoantioxidants on survival and proliferation of ovarian cancer cells // *Gynecol. Oncol.*— 2008.— N 110.— P. 432–438.
 46. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.*— 1988.— N 37.— P. 1595–1607.
 47. Riepsamen A. et al. Nicotinamide Impairs Entry into and Exit from Meiosis I in Mouse Oocytes // *Plos One.*— 2015.— N 10.— P. 1371–1388.
 48. Rouble A.N., Storey K.B., Rouble A.N. Characterization of the SIR2 family of NAD⁺-dependent protein deacetylases in the context of a mammalian model of hibernation, the thirteen-lined ground squirrel // *Criobiology.*— 2015.— N 71 (2).— P. 334–343.
 49. Sanchez-Fidalgo S., Cardeno A., Villegas I. et al. Dietary supplementation of resveratrol attenuates chronic colonic inflammation in mice // *Eur. J. Pharmacol.*— 2010.— N 633.— P. 78–84.
 50. Shan T., Wang Y., Wu T. et al. Porcine sirtuin 1 gene clone, expression pattern, and regulation by resveratrol // *J. Animal Science.*— 2009.— N 87.— P. 895–904.
 51. Shimazu T., Hirschey M.D., Huang J.Y. et al. Acetate metabolism and aging: an emerging connection // *Mech. Ageing Dev.*— 2010.— N 131.— P. 511–516.
 52. Trojacka E., Zaleska M., Galus R. Influence of exogenous and endogenous factors on the course of psoriasis // *Pol. Merkur. Lekarski.*— 2015.— N 38 (225).— P. 169–173.
 53. Vinciguerra M., Fulco M., Ladurner A. et al. SIRT1 in muscle physiology and disease: lessons from mouse models // *Dis. Model. Mech.*— 2010.— N 3.— P. 298–303.
 54. Wallerath T., Deckert G., Ternes T. et al. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances the expression and activity of endothelial nitric oxide synthase // *Circulation.*— 2002.— N 106.— P. 1652–1658.
 55. Wang F., Tong Q. SIRT2 suppresses adipocyte differentiation by deacetylating FOXO1 and enhancing FOXO1's repressive interaction with PPARgamma // *Mol. Biol. Cell.*— 2009.— N 20.— P. 801–808.

56. Yano M. et al. Monocyte-derived extracellular Nampt-dependent biosynthesis of NAD(+) protects the heart against pressure overload // *Sci. Rep.*— 2015.— N 5.— P. 1–14.
57. Zhuangzhi Meng et al. Resveratrol relieves ischemia-induced oxidative stress in the hippocampus by activating SIRT1 // *Exp. Therap. Medic.*— 2015.— N 10.— P. 525–530.
58. Zillikens M.C., van Meurs J.B., Rivadeneira F. et al. SIRT1 genetic variation is related to BMI and risk of obesity // *Diabetes.*— 2009.— N 58.— P. 2828–2834.
59. Zillikens M.C., van Meurs J.B., Sijbrands E.J. et al. SIRT1 genetic variation and mortality in type 2 diabetes: interaction with smoking and dietary niacin // *Free Radic. Biol. Med.*— 2009.— N 46.— P. 836–841.

И.Б. Попова, И.П. Кайдашев

ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава

Отдельные аспекты эпигенетического контроля процессов воспаления у больных псориазом

При выяснении этиопатогенеза псориаза особенный интерес вызывает роль сиртуинов — NAD⁺ (никотинамидадениндинуклеотид)-зависимых деацетилаз. Результаты современных исследований сиртуинов доказывают их сложную систему, которая влияет на многочисленные другие молекулы и пути. На сегодняшний день мало изучены изменения сиртуинов под влиянием внешних факторов, а также их роль в развитии отдельных заболеваний, в частности псориаза. В нескольких исследованиях авторы пытались выяснить, существует ли связь между наследственной изменчивостью сиртуинов и состоянием здоровья. В данное время есть свидетельства о возможной ассоциации наследственной изменчивости сиртуинов и риском ожирения. Необходимость активизации метаболических процессов, липолиза у больных псориазом создали предпосылки для применения активаторов сиртуинов, таких как ресвератрол.

Ключевые слова: этиопатогенез псориаза, сиртуины, эпигенетический контроль, ресвератрол.

I.B. Popova, I.P. Kaidashev

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

Certain aspects of epigenetic control of inflammation processes in patients with psoriasis

In clarifying the etiopathogenesis of psoriasis, of special interest is the role of sirtuins — NAD⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide)-dependent protein deacetylases. The results of current research of sirtuins prove that they constitute a complex system which has an impact on many other molecules and pathways. At present, changes in sirtuins under the influence of external factors, as well as their role in the development of certain diseases, such as psoriasis, have not been adequately investigated. Several studies have tried to find out whether there is an association between the genetic variability of sirtuins and health condition. At this time, there is evidence about the possible association of genetic variation of sirtuins and the risk of obesity. The necessity for activation of metabolic processes, lipolysis in psoriatic patients have triggered the need to use sirtuin activators such as resveratrol.

Key words: etiopathogenesis of psoriasis, sirtuins, epigenetic control, resveratrol.

Дані про авторів:

Попова Ірина Борисівна, к. мед. н., доц., зав. курсу шкірних та венеричних хвороб
36039, м. Полтава, вул. Енгельса, 12. Тел. (05322) 2-77-69. E-mail: churzo@i.ua

Кайдашев Ігор Петрович, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини № 3 з фізіатрією, проректор з наукової роботи