

10. Vysnovok Komitetu Verkhovnoyi Rady Ukrainy z pytan okhorony zdorovya shchodo proektu Zakonu Ukrainy pro vnesennya zmin do deyakykh zakonodavchykh aktiv Ukrainy shchodo okhorony zdorovya ta transplantatsiyi orhaniv ta inshykh anatomichnykh materialiv lyudyni vid 11.11.2015 r. [Internet]. Dostupno na: [http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4\\_1?pf3511=56231](http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=56231). [in Ukrainian]
11. Zakon Ukrainy "Pro zastosuvannya transplantatsiyi anatomichnykh materialiv lyudyni" vid 17.05.2018 r. [Internet]. Dostupno na: [http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4\\_1?pf3511=56231](http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=56231) [in Ukrainian]
12. Zherzh NA, Zherzh LA, Melnychenko AO. Kryminalno-pravova kharakterystyka zlochyniv, povyazanykh iz nezakonnoyu transplantatsiyeyu orhaniv ta inshykh anatomichnykh materialiv lyudyny. Mizhnarodnyi yurydychnyi visnyk: aktualni problemy suchasnosti (teoriya ta praktyka). 2017; 1(5): 50–57. [in Ukrainian]
13. The Changsha Communiqué first who global consultation on regulatory requirements for xenotransplantation clinical trials Changsha. China. 19-21 November 2008. [Internet]. Dostupno na: <http://www.who.int/transplantation/xeno/changshacommunique.pdf>

#### Реферати

##### ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ОРГАНІВ ЛЮДИНИ: МОНІТОРИНГ ЮРИДИЧНОЇ СИСТЕМИ

Янчук А.О., Кузниченко С.О., Градова Ю.М.

Дослідження присвячено важливій тематичі в медичному праві – трансплантації людських органів. У статті проведено моніторинг міжнародного і національного законодавства у сфері трансплантації органів людини. Проаналізовано новий Закон України «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині»

**Ключові слова:** трансплантація органів, трансплантологія, донор, реципієнт, торгівля органами, анатомічні матеріали, медичне право.

Стаття надійшла 30.07.18 р.

##### ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ОРГАНОВ ЧЕЛОВЕКА: МОНІТОРИНГ ЮРИДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Янчук А.О., Кузниченко С.О., Градова Ю.М.

Исследование посвящено важной тематике в медицинском праве - трансплантации человеческих органов. В статье проведен мониторинг международного и национального законодательства в сфере трансплантации органов человека. Проанализировано новый Закон Украины «О применении трансплантации анатомических материалов человеку».

**Ключевые слова:** трансплантація органів, трансплантологія, донор, реципієнт, торгівля органами, анатоміческие матеріали, медицинское право.

Рецензент Шепітько В.І.

DOI 10.26724/2079-8334-2018-3-65-134-139

УДК 616.517:612.017

Я.О. Ємченко, К.С. Іщейкін, І.М. Капдашев  
ВДНЗ України «Українська медична академія», Полтава

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ІМУНОПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАЗУ

E-mail: yanaums@ukr.net

Статтю присвячено огляду даних літератури щодо ролі імунних розладів у патогенезі псоріазу. Наведено нові дані по дослідженню запалення, яке виникає в шкірі хворих та призводить до розвитку системного запалення у хворих на псоріаз та роль нещодавно відкритого ІЛ-33 і поляризації макрофагів в патогенезі псоріазу, що дозволяє розширити уявлення про механізм розвитку дерматозу, виявити нові мішені терапії, визначити параметри оцінки тяжкості та активності захворювання.

**Ключові слова:** псоріаз, іммунопатогенез, цитокіни, ІЛ-33, поляризація макрофагів.

*Робота є фрагментом НДР «Комплексне дослідження патогенетичної ролі субпопуляцій М1 та М2 макрофагів в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень для розробки та обґрунтування персоналізованої терапії з врахуванням маси тіла» (№ державної реєстрації 0117U005252).*

Шкіра людини асоційована з імунною системою і має необхідний склад клітин для реалізації всіх типів імунних реакцій [5]. Кератиноцити, клітини Лангерганса, мастоцити, гранулоцити, фібробласти, спеціальні лімфоцити - продукують широкий спектр біологічно активних сполук, таких як: молекули адгезії, медіатори запалення, цитокіни, фактори росту, хемокіни, інтерлейкіни, інтерферони.

У шкірі присутньо багато імунокомпетентних клітин (Th 1, Th 2-лімфоцити, макрофаги, В-лімфоцити та ін.), які в нормі не беруть участі в імунних процесах і залучаються до розвитку запальних реакцій лише при інфекціях, пошкодженні та розвитку стресу. При дії пошкоджуючих або стимулюючих факторів кератиноцити експресують інтерлейкіни (ІЛ) 1, 2, 3, 6, 7, 8, 15, TNF- $\alpha$  (фактора некрозу пухлин- $\alpha$ ), колонієстимулюючі фактори (гранулоцитарний, макрофагальний), TGF- $\beta$  (трансформуючий фактор росту- $\beta$ ), інтерферони, хемокіни, привертають увагу активованих клітин Лангерганса та Т-лімфоцитів в шкіру. Величезне значення має активація імунокомпетентних клітин при псоріазі, яка спостерігається вже на ранніх етапах розвитку захворювання [12]. В свою чергу псоріаз характеризується гіперпроліферацією епідермальних клітин, порушенням процесу кератинізації на тлі запальної реакції в дермі, експресією молекул

адгезії на ендотеліальних клітинах та підсиленням ангіогенезу. Ці процеси опосередковуються, головним чином, активованими Т-лімфоцитами або клітинами Лангерганса та антигенпрезентуючими клітинами, які синтезують різні хемокини та цитокіни [17; 2].

У розвитку запалення місцеві механізми превалюють над системними, що обумовлено стазом і бар'єрними властивостями місцевого ураження. Їх порушення при псоріазі веде до виходу в кровотік підвищеної кількості цитокінів (ІЛ-1, ФНП- $\alpha$ ), що стимулюють продукцію білків гострої фази: С-реактивного білка (СРБ), компонентів комплементу, лактоферин та ін. Паралельно при системній дії цитокінів, які надходять з осередка запалення, активується гіпофіз-надниркова система, дія гормонів якої спрямована на пригнічення процесів вторинної альтерації тканини в осередку ураження, що автоматично призводить до зниження концентрації цитокінів, які надходять у кровотік. Під дією глюкокортикоїдів розвивається імуносупресія, що дозволяє уникнути надмірності імунної відповіді. Однак можливості її не безмежні і у хворих з часом розвивається гіпокортицизм. Вважається, що резервна здатність кори надниркових залоз у хворих на псоріаз зберігається в перші роки захворювання, а потім їх функція виснажується. Дослідження симпатико-адреналової системи у хворих на псоріаз виявило істотне зниження її функціональної активності [8]. Виснаження гіпофізарно-надниркової та симпатико-адреналової систем призводить до посилення дії цитокінів, серед яких провідне місце належить ФНП- $\alpha$ .

ФНП- $\alpha$  виробляється макрофагами, лімфоцитами, адипоцитами, тучними клітинами. Його рівень підвищений як в крові, так і в уражених тканинах але варто відзначити, що в сироватці крові рівень ФНП- $\alpha$  значно нижчий, ніж в тканинній рідині, що передбачає його місцеву продукцію [9]. ІЛ-6 утворюється у всіх клітинах шкіри, включаючи як неушкоджені, так і пошкоджені псоріазом кератиноцити, моноцити, клітини Лангерганса, а також меланоцити. Його утворення активують ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$ . Підвищений рівень ІЛ-6 і його рецепторів виявлено в епідермісі псоріатичних висипань, міжклітинній рідині папул, на фібробластах і навіть в кератиноцитах. Рівні ІЛ-6 в тканинній рідині псоріатичних елементів значно вищі, ніж у непошкодженій псоріазом шкірі, шкірі здорових людей та сироватці крові. Також було відмічено, що його рівень достовірно вище в прогресуючу стадію псоріазу в порівнянні зі стаціонарною стадією. ІЛ-6 має виражену пірогенну дію, а також є індуктором термінального диференціювання В лімфоцитів в антитілопродукуючі клітини і диференціюючим фактором для цитотоксичних Т-лімфоцитів, стимулює активність природних кілерних клітин, викликає продукцію білків гострої фази, діє як фактори хемотаксису Т-клітин, стимулюючи міграцію Т-клітин в епідерміс [1; 35].

Така клінічна особливість псоріазу, як лущення, асоційована з гіперкератозом, свербіжем, запаленням та сухістю рогового шару епідермісу. 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, крім того, змінюється процес десквамації. При цьому клітинно-біологічна ціль диференціювання не досягається або здійснюється неповністю, внаслідок чого формуються неповноцінні кератиноцити. В результаті клітини, які утворюють верхній шар, не встигають відмирати і відлущуватися, а нові кератиноцити нашаровуються товстими наростами гіперкератозу [31; 3].

Патологічний процес при псоріазі включає в себе також комплекс імунологічних реакцій шкіри з розвитком тяжкого запального процесу, епідермальною гіперпроліферацією з формуванням аномальної диференціації кератиноцитів. Після активації імунокомпетентних елементів на кератиноцитах і дендритних клітинах, відбувається активація Т-лімфоцитів, які мігрують в шкіру. Хомінг-рецептори, залучені в процес запалення, експресуються на поверхні клітин. Під впливом цитокінів (ІЛ-12, ІЛ-23) зростають субпопуляції деяких функціональних Т клітин. До них відносяться Th1 і Th17 клітини, які в свою чергу, виробляють прозапальні цитокіни (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-17 та ІЛ-22) [21; 36; 32; 18; 15; 22].

Ці процеси обумовлюють запальну реакцію при псоріазі, яка відбувається за участю імунокомпетентних клітин на місцевому рівні, а саме ендотелію, фібробластів та кератиноцитів, що підсилюють імунну реакцію шкіри через експресію молекул адгезії та інших імунологічних месенджерів. В результаті цього каскаду імунопатологічних реакцій виникає міграція нейтрофільних гранулоцитів, що є причиною утворення типових для псоріатичного ураження стерильних епідермальних мікроабсцесів. Збільшена проліферативна активність та аномальне дозрівання кератиноцитів є чинником гіперкератозу, який є характерною патогенетичною рисою псоріазу. Разом з тим, дане захворювання проявляється не тільки ураженням шкірних покривів,

стадійністю, тяжкістю перебігу, а й можливим залученням до патологічного процесу опорно-рухового апарату та внутрішніх органів [33; 16; 13].

Останнім часом в патогенезі псоріазу 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, цитокинового оточення, а також від стадії запальної реакції. M1 макрофаги виробляють значну кількість NO за рахунок активації індукцйбельної NO-синтази (iNOS) і багато активних форм кисню [7], 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 цитокинів, таких як IL-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 ремоделированию і репарації тканин, пошкоджених при запаленні, ангиогенезу і пухлинному росту [6]. В свою чергу M2 макрофаги підрозділяють на 3 фенотипи: M2 $\alpha$ , M2b і M2c. M2 $\alpha$  фенотип описано при дії IL-4 або IL-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 IL-1 $\beta$ . M2b фенотип бере участь в придушенні і регуляції запальних, імунних реакцій та сприяє активації Th2 реакцій. M2c фенотип був описаний на тлі дії IL-10, TGF- $\beta$  або глюкокортикоїдів, макрофаги такого типу активують синтез міжклітинного матриксу і беруть участь в ремоделировании тканин. Макрофаги M2 $\alpha$  і M2b фенотипів зазвичай виявляють протизапальну активність. Тоді як макрофаги M2c фенотипу мають велику схожість з M1 макрофагами, за винятком того, що замість прозапальних цитокинів експресують протизапальний цитокін IL-10 [27]. Але, іноді, в патогенезі деяких захворювань спостерігається змішаний M1 / M2 фенотип або змішана популяція макрофагів [14]. 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 [19]. Фенотипи макрофагів визначається 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 [28]. Таким чином, крім M1 / M2 фенотипів макрофагів необхідно пам'ятати про існування проміжних і змішаних фенотипів.

В патогенезі псоріазу значна роль відведена макрофагам першого типу (M1), які активуються під дією сигнальних молекул, таких як IL-33 та TNF- $\alpha$ . M1 макрофаги продукують прозапальні цитокини, 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: цитокини, хемокіни і протимікробні білки. В дослідженнях останніх часів встановлено, що TNF- $\alpha$  та нещодавно відкритий цитокін – IL-33 є ключовими і відіграють вирішальну роль в патогенезі псоріазу та псоріатичного артриту. Про це свідчить той факт, що локальне ураження шкіри, яке спричинене сухістю та свербіжем проявляється позитивним симптомом Кебнера, сприяє підвищенню рівня IL-33 в біоптаті шкіри та в кров'яному руслі у хворих на псоріаз [34].

Так, IL-33 належить до сімейства IL-1 і має схожі властивості з IL-1 і фактором росту фібробластів. Експресується переважно в шкірних фібробластах, епітеліальних клітинах бронхів і нижніх дихальних шляхів, гладком'язових клітинах шкіри і легень. Експресія IL-33 активується після прозапальної стимуляції і його рівень корелює з рівнем запалення в тканині.

IL-33 синтезується у вигляді попередника з молекулярною масою 30 кДа, після відщеплення пропептида під дією ферменту каспази 1 перетворюється в зрілий білок масою 18 кДа. Зрілий білок секретується і регулює активність Т-хелперів 2 типу. Однак, синтезований IL-33 може і не проходити стадію дозрівання. У цьому випадку він діє як фактор транскрипції завдяки наявності сигналу ядерної локалізації в пропептиді. IL-33 індукує продукцію цитокінів Th2 з цих клітин і може сприяти патогенезу захворювань, пов'язаних з Th2, а також виступає в якості Th2 хемотаксичного фактора, активує базофіли і, ймовірно, також регулює їх міграцію, підсилює адгезію і виживання еозинофілів. Цей цитокін збільшує синтез IL-6, IL-13, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , простагландину D2 і MCP-1 в первинних мастоцитах кісткового мозку, а також активує кардіоміоцити, клітини глії і CD34 + клітини [23]. IL-33 білок, що має близьку гомологію амінокислот до IL-18 і структуру складки трилисника  $\beta$ -листа, характерну для членів сімейства IL-1. IL-33 зв'язується з рецепторами ST2L (також відомим як T1, IL-1RL1, DER4), який є членом суперсімейства Toll-like рецептора (TLR) / IL1R. IL-33 / ST2L потім утворює комплекс з розповсюдженим експресуючим білком IL-1R (IL-1RAcP). Сигналізація активується через цитоплазматичний домен рецептора Toll-інтерлейкіну-1 (TIR) IL-1RAcP. Це призводить до набору перехідного білка MyD88 і активації транскрипційних факторів, таких як NF- $\kappa$ B, через TRAF6, IRAK-1/4 і MAP-кінази і продукування медіаторів запалення. Ген ST2 також може кодувати щонайменше 2 інших ізоформи на додаток до ST2L шляхом альтернативного сплайсингу, включаючи секретуючу розчинну ST2 (sST2) форму, яка може служити в якості рецептора приманки для IL-33 [29]. IL-33 являє собою цитокін з подвійною функцією, що діє як традиційний цитокін за допомогою активації рецепторного комплексу ST2L і як внутрішньоклітинний ядерний фактор з регуляторними властивостями транскрипції. В даний час вважається, що повнорозмірний біологічно активний IL-33 може виділятися під час некрозу в якості сигналу ендогенної небезпеки «тривоги», але під час апоптозу IL-33 розщеплюється каспазами, що приводить до інактивації його прозапальних властивостей [30]. На відміну від інших членів сімейства IL-1, IL-33 насамперед індукує імунні відповіді Т-хелперів 2 (Th2) у ряді типів імунних клітин.

Спочатку було виявлено, що ST2L вибірково експресується на Th2. При подальших дослідженнях виявлено, що IL-33 має подвійну функцію і може функціонувати в якості цитокіна, приймаючи участь в імунних реакціях Th2 (Т-хелперних) і діяти, як «тривожний» сигнал, індукуючи активацію дендритних клітин у відповідь на вплив подразників, так і в якості ядерного фактора - (NF- $\kappa$ B), що контролює експресію генів імунної відповіді, апоптозу, клітинного циклу та блокує запальні сигнали, такі як NF- $\kappa$ B. Порушення регуляції NF- $\kappa$ B викликає запалення, аутоімунні захворювання та розвиток вірусних реакцій. Сімейство NF- $\kappa$ B складається з 5 білків: NF- $\kappa$ B1(чи p50), NF- $\kappa$ B2 (чи p52), RelA (p65), RelB і c-Rel, що утворюють 15 комбінацій димерів. NF- $\kappa$ B грає важливу роль у вродженій і адаптивній імунній відповіді, він необхідний для нормального диференціювання клітин крові і формування структури вторинних лімфоїдних органів, бере участь в передачі внутрішньоклітинних сигналів від CD40, Toll-подібних рецепторів і B-клітинного рецептора. NF- $\kappa$ B захищає клітину від апоптозу. Гени його субодиниць відносять до протоантігенів, що регулюють транскрипцію гена. Експресія IL-33 може підсилюватись *in vitro* в епітеліальних клітинах культивованих з Toll-подібними рецепторними лігандами. Також в проведених дослідженнях спостерігалась сильна активація експресії IL-33 в ядрі кератиноцитів і в сироватці крові пацієнтів хворих на псоріаз [29]. В свою чергу лігандом індукції IL-33 епітеліальними клітинами є TNF- $\alpha$ , IL-33 підсилює індукцію IL-8 за допомогою TNF- $\alpha$  в нормальних епідермальних кератиноцитах людини (NHEKs). В ядрах клітин IL-33 виконує функцію ядерного фактора, який пригнічує IFN- $\gamma$  та функцію NF- $\kappa$ B. В свою чергу руйнування IL-33 підсилює експресію IL-8, викликану TNF- $\alpha$ , завдяки тому що індукція IL-8 TNF- $\alpha$  відбувається через активацію NF- $\kappa$ B. Експресія IL-33 в NHEKs регулюється IFN- $\gamma$ . IFN- $\gamma$  індукує IL-33 в залежності від дози та часу. Коли IL-33 знаходиться в ядрі клітин він пригнічує індукцію IL-8 через NF- $\kappa$ B. При руйнуванні клітин та виході IL-33 з ядра клітин він підвищує індукцію IL-8 за рахунок пригнічення функції NF- $\kappa$ B. Отже IL-33 виконує подвійну функцію, підвищує рівень IL-8, коли працює як цитокін та знижує рівень IL-8, коли працює в ядрі клітини [20].

В дослідженнях проведених у хворих на псоріаз відмічалась позитивна кореляційна залежність між рівнем IL-33 і TNF- $\alpha$  та відмічалось зниження рівня IL-33 після лікування анти-TNF- $\alpha$ . Отже, IL-33 здатен активувати клітини як вродженої, так і адаптивної імунної системи, і в залежності від виду захворювання може або сприяти розриву запалення, або викликати хронізацію патологічного процесу.

Нещодавно була відкрита нова функція ІЛ-33 в стимуляції супресорних клітин, тому він може приймати участь у зниженні розвитку запалення. Проблемою вивчення ролі ІЛ-33 в патогенезі псоріазу займалися науковці Європи, але данні результатів їх досліджень достатньо суперечливі. Так, по результатам одного багатоцентрового клінічного дослідження було встановлено, що ІЛ-33 є індуктором ІЛ-6 в тучних клітинах та спостерігалось підвищення рівня ІЛ-33 в 3 та 7 день біопсії шкіри з позитивним симптомом Кебнера [25].

Тоді як по результатам інших досліджень біопсії шкіри з позитивним симптомом Кебнера відмічено зниження концентрації ІЛ-33 в перший день біопсії та підвищення концентрації ІЛ-33 в 3 та 7 день біопсії шкіри. В той час, як рівень ІЛ-33 був більш вищим в перший день біопсії в ділянці шкіри вільній від висипання у порівнянні відповідного показника з ділянкою шкіри з позитивним симптомом Кебнера в того ж самого хворого. Також у цих хворих не спостерігалось кореляції між рівнем ІЛ-33 та ІЛ-6 тучних клітин ні в 3 та 7 день біопсії шкіри з позитивним симптомом Кебнера [4]. Хоча результати інших досліджень свідчать про те, що саме ІЛ-33 стимулює тучні клітини для синтезу ІЛ-6 [10, 26]. В інших дослідженнях хворих на псоріаз спостерігалась кореляція рівня ІЛ-33 із свербіжем, сухістю, еритемою, набряком та лехініацією шкіри [24; 11].

Не дивлячись на успіхи, досягнуті у вивченні патогенезу та розробці нових патогенетично обумовлених методів лікування псоріатичної хвороби, ця проблема, на сьогоднішній день, залишається остаточно не вирішеною. Тому, враховуючи суперечливі данні досліджень рівня ІЛ-33 в біоптаті шкіри хворих на псоріаз та дані аналітичної роботи, можна стверджувати, що подальше вивчення ролі ІЛ-33, поляризації макрофагів в патогенезі псоріазу та маніпуляція ІЛ-33 / ST2-шляху являє собою перспективну нову терапевтичну стратегію у лікуванні та профілактики рецидивів псоріазу та дасть можливість розширити уявлення про механізми розвитку дерматозу, виявити нові мішені терапії та підібрати нові методи персоналізованої терапії з урахуванням патогенетичних аспектів, клінічних проявів, стадії, ступеня тяжкості, активності захворювання та наявності супутньої патології.

#### Список літератури

1. Belozorov A. Novaya subpopulyatsiya effektivnykh khelpernykh T-lymfotsytov (TH22) y ee uchastye v patogeneze zabolivaniy kozhy. Dermatologiya ta venerologiya. 2010; 2 (48): 7-10. [in Russian]
2. Hayrutdinov VR. Rol immunnoy sistemy kozhi v patogeneze psoriaza. Immunopatol, allergol, infektol. 2012; 2:54-62. [in Russian]
3. Hayrutdinov VR. Rol CD11c-kletok Rol CD11c pozitivnykh dendritnykh kletok v patogeneze psoriaza. Vestn dermatol i venerol 2012; 3: 58—64. [in Russian]
4. Hayrutdinov VR. Immunogistokhimicheskiy analiz kozhi bolnykh psoriazom. Tsitokiny i vospaleniye 2012; 11 (3): 27-34. [in Russian]
5. Kamylov FK, Mufazalova NA, Kapuler OM. Tsytokinovy dysbalans v immunopatogeneze psoriaza. Fundamentalni doslidzhennia. 2015; 1 (5):1065-1071. [in Russian]
6. Liamna S, Malushev Y. Poliaryzatsiya makrofagov v sovremennoy kontseptsii formirovaniya immunnogo otveta. Fundamentalnye issledovaniya. 2014; 10 (5):930-935. [in Russian]
7. Monastyrskaya E, Liamna S, Malushev Y. M1 y M2 fenotyp aktivirovannykh makrofagov i ikh rol v immunnom otvete i patologii. Patohenez. 2008; №4: 31— 39. [in Russian]
8. Yemchenko Ya, Ishcheikin K. Deiaki spilni aspekty patohenezu psoriazu ta metabolichnoho syndromu. Svit medytsyny ta biolohi. 2013; № 1:176-180. [in Ukrainian]
9. Yemchenko Ya. Riven pokaznykiv systemnoho zapalennia u khvorykh na psoriaz obtiazheni metabolichnym syndromom. Zhurnal dermatovenerologii ta kosmetologii imeni M. O. Torsueva. 2018; № 1 (38):31-35. [in Ukrainian]
10. Bertheloot D, Latz E. HMGB1, IL-1a, IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins. Cell Mol Immunol. 2017; 14(1):43-64.
11. Bovenschen HJ, Van de Kerkhof PC, Van Erp PE. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. J invest dermatol 2011; 9: 9—16.
12. Boyman O, Conrad C, Tonel G. The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. Trends Immunol 2007; 28: 51-7.
13. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M. et al. A largescale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. Am J Hum Genet 2007; 80:273-90.
14. Cassol EI, 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.
15. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. J Exp Med 2006; 203: 77-87.
16. Chong SZ, Wong KL, 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.
17. Clark RA. Resident memory T cells in human health and disease. Sci Transl Med 2015; 7 (269):269-274.
18. Cosmi L, Liotta F, Maggi E. Th17 and non-classic Th1 cells in chronic inflammatory disorders: two sides of the same coin. Int Arch Allergy Immunol 2014; 164 (3): 171-177.
19. Gratchev A, Kzhyshkowska J, Köthe K, Muller-Moliniet I, Kannoakadan S, Utikal J, Goerdts S. Mphi1 and Mphi2 can be polarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals. Immunobiology. 2006; 211(6-8):473-86.

20. Dominique Talabot-Ayera, Thomas McKee, Patrizia Gindre. Distinct serum and synovial fluid interleukin (IL)-33 levels in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis. *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme* 2011; 79(1):32-7.
21. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015 Nov; 64:66-73.
22. Hsu HC, Yang P, Wang J. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nat Immunol* 2008; 9: 166-75.
23. Jae Ho Han, Chang-Hee Suh, Ju-Yang Jung. Serum Levels of Interleukin 33 and Soluble ST2 Are Associated with the Extent of Disease Activity and Cutaneous Manifestations in Patients with Active Adult-onset Still's Disease. *Rheumatology.* 2017; 5(8):121-127.
24. Jung SL, Baek JH, Lee JH. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation for Benign Thyroid Nodules: A Prospective Multicenter Study. *Radiol.* 2018;19(1):167-174.
25. Liew FY, Girard JP, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(11):676-689.
26. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol* 2013; 34: 174-181.
27. Martinez F, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci.* 2008 Jan 1; №13:453-61.
28. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep.* 2014; Mar 3(6):13-18.
29. Mitsui A, Tada Y, Takahashi T, Shibata S, Kamata M. Serum IL-33 levels are increased in patients with psoriasis. *Experimental dermatology.* 2015; 3(2):234-239.
30. Mitsui A, Tada Y, Takahashi T, Shibata S. Serum IL-33 levels are increased in patients with psoriasis. *Experimental dermatology.* 2014; 5(2):247-253.
31. Naik HB, Cowen EW. Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. *Dermatol. Clin.* 2013; 3: 405-425.
32. Ouser LA, Wright JF, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M. Th17 cytokines and their emerging roles in inflammation and autoimmunity. *Immunol Rev* 2008; 226: 87-102.
33. Panshyna N, Shylova L, Aleksandrov A. Клінічне значення інтерлейкіна-8 при псоріатичному артеріті. *Vestnyk Volhohrads'koho hosudarstvennoho medytsynskoho unyversyteta.* 2015; 3 (55):51-53. [in Russian]
34. Sebastian Drube, Florian Kraft, Jan Dudeck. MK2/3 Are Pivotal for IL-33-Induced and Mast Cell-Dependent Leukocyte Recruitment and the Resulting Skin Inflammation. *J Immunol.* 2016; 2(10):35-42.
35. Teng M, Bowman E, Smyth M, Casanova J, Cooper A, Cua D. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med.* 2015; 21(7):719-29.
36. Valdimarsson H, Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL. et al. Psoriasis - as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunol* 2009; 30 (10): 494-501.

### Реферати

#### СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАЗА Емченко Я.А., Ищейкин К.Е., Кайдашев И.П.

Статья посвящена обзору данных литературы о роли иммунных расстройств в патогенезе псориаза. Приведены новые данные по исследованию воспаления, которое возникает в коже больных и приводит к развитию системного воспаления у больных псориазом, роли недавно открытого IL-33 и поляризации макрофагов в патогенезе псориаза, что позволяет расширить представление о механизме развития дерматоза, выявить новые мишени терапии, определить параметры оценки тяжести и активности заболевания.

**Ключевые слова:** псориаз, иммунопатогенез, цитокины, IL-33, поляризация макрофагов.

Статья надійшла 15.05.2018 р.

#### MODERN VIEWS OF THE IMMUNOPATHOGENESIS OF PSORIASIS DISEASE

Yemchenko Ya.A., Ishcheykin, K.F., Kaidashev, I.P.

The article reviews literature about the role of immune disorders in the pathogenesis of psoriasis. This article shows the new data about the research of inflammation, which begins in the skin of patients with psoriasis and it leads to the development of systemic inflammation and it shows the role of newly discovered IL-33 and the polarization of macrophages in the pathogenesis of psoriasis. This information helps to expand the idea about the mechanism of psoriasis, to find new methods of therapy, to determine assessment of gravity, activity of disease.

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

Рецензент Шепітько В.І.