

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

ННЦ «Інститут біології та медицини»
Кафедра біохімії

Завідувач кафедри проф. Олексій САВЧУК

Протокол № ____ засідання кафедри

від “ ____ ” _____ 20__ р.

**ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ПЛАЗМИ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ
РОЗВИТКУ ПСОРИАЗОПОДІБНОГО ЗАПАЛЕННЯ ШКІРИ**

Випускна кваліфікаційна робота
студента денної форми навчання
за спеціальністю Біологія та біохімія
Химороди Яни Павлівни

Науковий керівник від кафедри
канд. біол. наук, доц. Синельник Т.Б.

Робота виконана у відділі біохімії ліпідів Інституту біохімії імені
О.В. Палладіна НАН України під керівництвом канд. біол. наук, ст. наук.
співроб. Горідько Тетяни Миколаївни

Оцінка захисту роботи

Київ – 2026 р.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВЖК	– вільні жирні кислоти;
ЖК	– жирні кислоти;
МНЖК	– мононенасичені жирні кислоти;
НЖК	– насичені жирні кислоти;
ННЖК	– ненасичені жирні кислоти;
ПНЖК	– поліненасичені жирні кислоти;
ППЗ	– псоріазоподібне запалення;
DCs	– dendritic cells (дендритні клітини);
DHA	– docosahexaenoic acid (докозагексаєнова кислота);
EPA	– eicosapentaenoic acid (ейкозапентаєнова кислота);
IL	– interleukine (інтерлейкін);
IMQ	– imiquimod (іміквімод);
OA	– oleic acid (олеїнова кислота);
PA	– palmitic acid (пальмітинова кислота);
PLA2	– phospholipase A2 (фосфоліпаза A2);
POA	– palmitoleic acid (пальмітоолеїнова кислота);
RvE1	– resolvin E1 (резольвін E1);
SA	– stearic acid (стеаринова кислота);
STAT	– signal transducer and activator of transcription (передавач сигналу й активатор транскрипції);
T _h 1	– T helper 1 cells (Т-хелпери 1 типу);
T _h 17	– T helper 17 cells (Т-хелпери 17 типу);
TNF α	– tumor necrosis factor α (фактору некрозу пухлин α);
TRM	– tissue-resident memory cells (резидентні Т-клітини пам'яті).

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. Псоріазоподібне запалення шкіри: від молекулярних механізмів до експериментальних моделей.....	6
1.1. Проблема псоріазоподібного запалення шкіри та її комплексний аналіз.	6
1.2. Патофізіологічні передумови виникнення псоріазу.....	8
1.3. Псоріазоподібне запалення у тварин: відомі експериментальні моделі .	15
1.4. Роль порушень ліпідного обміну в розвитку псоріазоподібного запалення шкіри	19
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи досліджень.....	22
2.1. Реактиви	22
2.2. Відтворення моделі псоріазоподібного запалення шкіри у щурів.....	23
2.3. Екстракція ліпідів з плазми крові щурів.....	24
2.4. Отримання метилових ефірів жирних кислот	25
2.5. Розділення й ідентифікація жирних кислот у плазмі крові	26
2.6. Статистичний аналіз	27
РОЗДІЛ 3. Результати досліджень та обговорення	28
3.1. Відтворення моделі імквімод-індукованого псоріазоподібного запалення у щурів.....	28
3.2. Характеристика концентрацій жирних кислот у плазмі крові щурів за умов розвитку псоріазоподібного запалення шкіри	35
3.3. Аналіз фракцій насичених та ненасичених жирних кислот у плазмі крові щурів за умов розвитку псоріазоподібного запалення шкіри	38
ВИСНОВКИ	51
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	53

ВСТУП

Псоріаз – це поширене хронічне імуноопосередковане захворювання, що вражає 2–3% населення світу та часто набуває системного характеру. Сучасна медична спільнота розглядає цю патологію не лише як ізольований дерматоз, а як складний мультисистемний розлад, який нерідко асоціюється з метаболічним синдромом, ожирінням та серцево-судинними патологіями [1]. В основі патогенезу псоріазу лежить взаємодія генетичної схильності та імунної дисфункції, де провідну роль традиційно відводять гіперактивації цитокінової осі IL-23/IL-17 [2]. Згідно з останніми науковими даними, жирнокислотний склад плазми крові може виступати важливим модулятором цього процесу, потенційно впливаючи на проліферацію кератиноцитів та системний імунометаболічний гомеостаз [3].

Існує припущення, що дисбаланс різних класів жирних кислот (ЖК) може корелювати з активністю запалення. Зокрема, певні насичені жирні кислоти (НЖК), як-от пальмітинова (palmitic acid, PA) (C16:0), розглядаються як імовірні ендогенні прозапальні сигнали. Натомість у групі поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) часто спостерігається переважання n-6 ряду над n-3, що може створювати субстратну базу для надмірного синтезу прозапальних ейкозаноїдів [3]. Вважається, що дефіцит n-3 ПНЖК (ейкозапентаєнової (eicosapentaenoic acid, EPA) та докозагексаєнової (docosahexaenoic acid, DHA)) здатний обмежувати синтез резольвінів – медіаторів завершення запалення, що може бути одним із факторів хронізації псоріатичного процесу [4].

Попри успіхи імунології, роль специфічних фосфоліпаз (зокрема фосфоліпази A2G4D) у мобілізації вільних ЖК та генерації неоліпідних антигенів наразі активно вивчається [5]. Певна суперечливість даних щодо жирнокислотного профілю плазми на різних стадіях хвороби свідчить про складність виділення однозначних біохімічних маркерів прогнозу. Це

підкреслює доцільність подальшого аналізу системного ліпідного «ландшафту», зокрема на валідованих тваринних моделях [3].

Таким чином, висока соціальна значущість псоріазу та його схильність до системних ускладнень зумовлюють актуальність пошуку нових метаболічних мішеней. Дослідження динаміки концентрацій ЖК під час розвитку псоріазоподібного запалення (ППЗ) дозволяє розширити розуміння імунометаболічних механізмів хвороби та розглянути нові стратегії фармакологічної корекції ліпідного обміну.

Метою роботи стало проаналізувати жирнокислотний склад плазми крові щурів за умов розвитку псоріазоподібного запалення шкіри.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання:

1. Відтворити модель імквімод-індукованого псоріазоподібного запалення шкіри в щурів.
2. Дослідити концентрацію жирних кислот та проаналізувати співвідношення між концентраціями насичених і ненасичених жирних кислот у плазмі крові щурів із псоріазоподібним запаленням шкіри.
3. Оцінити концентрації моно-, ди- і поліненасичених жирних кислот у плазмі крові щурів із псоріазоподібним запаленням шкіри.

РОЗДІЛ 1

ПСОРІАЗОПОДІБНЕ ЗАПАЛЕННЯ ШКІРИ: ВІД МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МОДЕЛЕЙ

1.1. Проблема псоріазоподібного запалення шкіри та її комплексний аналіз

Псоріаз визначається як хронічне запальне захворювання шкіри, що має системний характер і вражає приблизно 2-3% населення світу. Патологія характеризується складним патогенезом, у якому провідну роль відіграють генетична схильність, імунологічна дисфункція та вплив факторів навколишнього середовища [1].

Епідеміологічні дані вказують на значну варіабельність поширеності псоріазу залежно від географічного регіону та етнічної приналежності: найвищі показники захворюваності реєструються в країнах Північної Європи (до 11%) та інших регіонах з високим рівнем доходу, тоді як у країнах Східної Азії та окремих популяціях цей показник є суттєво нижчим. Захворювання може маніфестувати у будь-якому віці, проте спостерігаються два основні піки захворюваності: перший – у віці від 18 до 39 років, і другий – між 50 та 69 роками [1].

Сучасна медична парадигма розглядає псоріаз не лише як дерматологічну проблему, а як системну імунну патологію, асоційовану з численними коморбідними станами. До найпоширеніших супутніх патологій належать псоріатичний артрит, серцево-судинні захворювання, метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу та запальні захворювання кишечника. Крім того, псоріаз чинить суттєвий негативний вплив на психоемоційний стан пацієнтів, часто супроводжуючись депресивними та тривожними розладами, що значно знижує загальну якість життя та потребує комплексного міждисциплінарного підходу до лікування [6].

Псоріаз є гетерогенним хронічним запальним захворюванням, клінічна класифікація якого базується на морфологічних особливостях висипань, їхній локалізації та характері перебігу. Найбільш поширеною формою, що охоплює близько 85–90% усіх клінічних випадків, є бляшкоподібний псоріаз (*Psoriasis vulgaris*). Дана патологія проявляється у формі чітко обмежених еритематозних папул та бляшок, вкритих характерними сріблясто-білими лусочками. Типові осередки ураження локалізуються на розгинальних поверхнях ліктювих та колінних суглобів, у попереково-крижовій ділянці, а також на волосистій частині голови [1, 7].

Окремим клінічним станом є краплеподібний псоріаз (*Guttate psoriasis*), який найчастіше діагностується у дитячому та підлітковому віці. Для цієї форми характерна раптова поява численних дрібних (діаметром до 1 см) еритематозних папул на тулубі та кінцівках. Етіологічним чинником виникнення краплеподібного псоріазу часто виступає перенесена гостра стрептококова інфекція верхніх дихальних шляхів, що свідчить про роль інфекційних тригерів у запуску імунopatологічного каскаду [7].

Інверсний псоріаз (*Inverse psoriasis*), або псоріаз шкірних складок, характеризується специфічною локалізацією в анатомічних зонах з підвищеною вологістю та тертям: пахвових западинах, пахових складках, під молочними залозами та у міжсідничній ділянці. Морфологічно вогнища мають вигляд гладких, яскраво-червоних еритематозних плям без вираженого лущення, що часто ускладнює диференціальну діагностику з мікотичними ураженнями шкіри [7].

До найбільш тяжких форм захворювання належить еритродермічний псоріаз (*Erythrodermic psoriasis*), що супроводжується дифузною еритемою та десквамацією (злущуванням) епідермісу, які охоплюють понад 90% поверхні тіла. Даний стан є критичним через ризик системних ускладнень: порушення терморегуляції, значної втрати рідини та електролітів, а також високої ймовірності розвитку сепсису внаслідок втрати бар'єрної функції шкіри [7].

Замикає класифікацію пустульозний псоріаз (*Pustular psoriasis*), який може протікати як локалізовано (долонно-підшовна форма), так і генералізовано (тип Цумбуша). Клінічна картина визначається появою стерильних пустул на фоні запальної еритеми. Генералізована форма пустульозного псоріазу характеризується агресивним перебігом із вираженою системною запальною реакцією, що включає гарячку, лейкоцитоз та загальну інтоксикацію організму. Кожна із зазначених форм псоріазу вимагає персоналізованого терапевтичного підходу, враховуючи особливості імунологічного статусу та тяжкість клінічних проявів [7].

Таким чином, системна природа псоріазу та його тісний зв'язок із метаболічними порушеннями зумовлюють необхідність пошуку нових діагностичних маркерів, серед яких жирнокислотний склад плазми крові може виступати ключовим індикатором інтенсивності запального процесу та ризику розвитку супутніх патологій.

1.2. Патофізіологічні передумови виникнення псоріазу

Як вже було згадано раніше, псоріаз характеризується наявністю великих еритематозних лускатих бляшок, які зазвичай локалізуються на волосистій частині голови, тулубі та розгинальних поверхнях кінцівок пацієнтів. Гістологічно ураження шкіри при псоріазі визначаються гіперпроліферацією кератиноцитів та наявністю змішаного клітинного інфільтрату в епідермальному та дермальному шарах. Ініціація псоріатичних вогнищ починається з активації імунної системи у генетично схильних осіб під дією чинників довкілля (наприклад, екзогенна травма або інфекція) та/або внаслідок втрати імунної толерантності через розпізнавання трьох автоантигенів псоріазу: LL37 (кателіцидин – пептид, поліпептидний ланцюг якого розпочинається двома залишками лейцину і має 37 амінокислот), ADAMTSL5 (a disintegrin-like and metalloprotease domain containing

thrombospondin type 1 motif-like 5 protein, білок, що містить дезінтегриноподібний і металопротеазний домени та мотив, подібний до тромбоспондину I) та неоліпідних антигенів, що генеруються за участю PLA2G4D (PLA2 – phospholipase A2, фосфоліпаза A2) [8].

Доведено, що специфічні до LL37 Т-клітини присутні у двох третин пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом, а їхня концентрація у крові та вогнищах ураження безпосередньо корелює з клінічною активністю захворювання. Окрему роль відіграє кератин 17 – автоантиген, що виробляється волосяними фолікулами, вплив якого стимулює проліферацію CD8⁺ Т-клітин. Важливою особливістю є те, що імунна відповідь на кератин 17 та ADAMTSL5 є генетично детермінованою і спостерігається переважно у пацієнтів із певним імуногенетичним профілем [9].

Зокрема, ключовим маркером схильності є алель HLA-C*06:02, локалізований у локусі PSORS1 (хромосома 6p21), який зумовлює до 50% спадковості хвороби. Наявність цього алеля підвищує ризик розвитку псоріазу у 9–23 рази та асоціюється з раннім і гострим початком захворювання. Натомість пустульозний псоріаз та випадки з пізньою маніфестацією часто пов'язані з іншими генетичними модифікаторами, такими як локус PSORS2 (ген CARD14), мутації в якому призводять до аберантної активації сигнального шляху ядерного фактора κB (nuclear factor kappa B, NF-κB) у кератиноцитах [10].

Надалі псоріатичні автоантигени презентуються CD4⁺ або CD8⁺ Т-лімфоцитам субпопуляціями дендритних клітин (dendritic cells, DCs), що включають: TNFα/iNOS-продукуючі (TIP)-DCs (BDCA-1 негативні); резидентні DCs (BDCA-1 та CD11c позитивні); та/або популяції зрілих дендритних клітин [10].

Секреція фактору некрозу пухлин α (tumor necrosis factor α, TNFα) та інтерлейкіну (interleukine, IL) IL-23 цими активованими DCs стимулює поляризацію та клональну експансію CD4⁺ і CD8⁺ Т-лімфоцитів. Слід уточнити, що IL-23 є гетеродимером, який складається з субодиниць p19 та

p40 (остання є спільною з IL-12) [11]. Передача сигналу через специфічний рецепторний комплекс IL-23R, що експресується на поверхні Т-клітин, активує внутрішньоклітинний каскад за участю цитозольних тирозинових протеїнкіназ JAK2/TYK2 та транскрипційного фактора STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3, передавач сигналу й активатор транскрипції 3). Генетичні варіації (single-nucleotide polymorphisms, SNPs) цих компонентів суттєво підвищують ризик розвитку псоріазу, що підкреслює фундаментальну роль даного сигнального шляху в імунопатогенезі. Саме через таку інтенсивну стимуляцію рецепторів та активацію внутрішньоклітинних каскадів відбувається масивна диференціація Т-хелперів 17-го типу (T helper 17 cells, T_h17-клітин), що в кінцевому підсумку призводить до накопичення значних кількостей IL-17 та IL-22 безпосередньо у псоріатичних бляшках [12].

Процес диференціації T_h17-клітин додатково регулюється транскрипційним фактором Runx1 (Runt-related transcription factor 1, транскрипційний фактор 1, подібний до Runt). Його взаємодія з іншим транскрипційним фактором, ROR γ t (retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma t, орфановий рецептор γ t, подібний до рецептору ретиноєвої кислоти), є критичною для повноцінної активації T_h17-клітинної відповіді. Цікаво, що за умови взаємодії Runx1 з іншим транскрипційним фактором Foxp3 (forkhead box P3, білок 3 з вилокковим доменом) спостерігається зворотний ефект – зниження експресії IL-17, що вказує на існування тонких механізмів імунологічного стримування, порушення яких веде до хронізації запалення [13].

Активовані T_h17-клітини у шкірі продукують ряд цитокінів, зокрема IL-17 (IL-17A/F), TNF α , IL-26 та IL-29. IL-17, будучи основним ефекторним цитокіном при псоріазі, діє самостійно або синергічно з TNF α , індукуючи експресію та вивільнення кератиноцитами багатьох псоріаз-асоційованих білків, включаючи hBD2 (human beta-defensin 2, β -дефензин людини 2), LCN2 (lipocalin 2, ліпокалін 2), білки сімейства S100 та LL37/кателіцидин. Вплив

IL-17 на епідермальні кератиноцити формує самопідтримувану (позитивну зворотну) запальну відповідь шляхом активації білків C/EBP β та δ (ССААТ/enhancer-binding proteins, ССААТ/енхансер-зв'язувальні білки), STAT1 та NF- κ B, що ампліфікує первинні сигнали, які зумовлюють розвиток зрілих псоріатичних бляшок [8].

Під дією IL-17 посилюється продукція IL-22, IL-19 та IL-36, що сприяє розвитку гіперплазії епідермісу. Це надає шкірі потовщеного вигляду з характерним лущенням та збереженням ядер у роговому шарі (паракератоз), що візуалізується гістологічно. Крім того, продукція антимікробних пептидів кератиноцитами, таких як LL37, посилює вроджений імунітет і захищає шкіру від інфекцій, тоді як підвищення експресії хемокинів CCL20 (C–C motif chemokine ligand 20, хемокиновий ліганд 20, що містить C–C мотив) та CXCL1/2/3/5/8 (CXCLs – C–X–C motif chemokine ligands) сприяє масивному припливу різних популяцій імунних клітин (нейтрофілів, макрофагів, DCs та CCR6⁺ клітин) у запалену шкіру [14].

Кератиноцити також синтезують IL-17C у відповідь на IL-17A/F; цей цитокін, у свою чергу, ампліфікує багато псоріаз-асоційованих генів і може стимулювати T_h17-клітини до подальшого збільшення продукції IL-17A/F. Мієлоїдні DCs, що виробляють значні кількості IL-23, також підтримують диференціацію T_h17-клітин, створюючи замкнений цикл позитивного зворотного зв'язку, який забезпечує персистенцію сигнального шляху IL-23/IL-17 у вогнищах псоріазу [14].

Синтез IL-26 та IL-29 активованими T_h17-клітинами додатково стимулює сигналінг STAT1 у кератиноцитах. Це призводить до вивільнення прозапальних хемокинів CXCL9/10/11, які рекрутують клітини T_h1 (T helper 1 cells, Т-хелпери 1 типу) в уражену шкіру [8]. Запальні (TIP)-DCs у вогнищах ураження також секретують IL-12, сприяючи залученню T_h1-клітин у псоріатичні бляшки. Як кератиноцит-опосередкований хемотаксис, так і опосередкована DCs поляризація/експансія Т-клітин, імовірно, зумовлюють рясну інфільтрацію T_h1-клітин, що спостерігається при псоріазі. Слід

зазначити, що інфільтрація T_H1 -клітин у псоріатичні бляшки, ймовірно, має незначний внесок у патогенез захворювання, про що свідчить обмежена клінічна ефективність блокади $IFN\gamma$ (interferon γ , інтерферон γ) у пацієнтів [15]. Водночас вісь $IL-12/T_H1$ -клітини потенційно може чинити супресивну дію на вісь $IL-23/T_H17$ -клітини, яка є рушійною силою псоріазоподібної гіперплазії [8].

Хоча вісь $IL-23/IL-17$ є універсальною для псоріатичного процесу, різні клінічні форми мають специфічні патофізіологічні нюанси.

Краплеподібний псоріаз – характеризується тісним зв'язком із T -клітинною відповіддю на стрептококові антигени. Молекулярна мімікрія між стрептококовими протеїнами та кератинами шкіри призводить до перехресної активації T -лімфоцитів.

Інверсний псоріаз – патофізіологія цієї форми ускладнюється постійним механічним подразненням та специфічним мікробіомом складкових ділянок. На відміну від звичайної форми, тут спостерігається менша вираженість гіперкератозу, але значна інфільтрація T -клітинами [7].

Пустульозний псоріаз – цей варіант значною мірою залежить від порушень у вродженій імунній відповіді, зокрема від дисрегуляції шляху $IL-1$. У багатьох пацієнтів із генералізованим пустульозним псоріазом виявляють мутації в гені $IL36RN$, що призводить до неконтрольованої активації $IL-36$, який стимулює масивне залучення нейтрофілів у вогнища ураження.

Еритродермічний псоріаз – характеризується системною дилатацією судин та вираженою експресією T_H2 -цитокінів (таких як $IL-4$, $IL-13$) на тлі домінуючої T_H17 -клітинної відповіді, що пояснює дифузне почервоніння та порушення бар'єрної функції всієї поверхні шкіри [7].

Важливим аспектом сучасного розуміння патології є дані транскриптомних досліджень, які виявили посилення експресії генів $IL-17A$ не лише у вогнищах ураження, а й у візуально здоровій шкірі пацієнтів. Це свідчить про наявність субклінічного системного запалення навіть за

відсутності видимих бляшок. Виявлена паралельна активація T_H2 -генів у неушкодженій шкірі розцінюється як спроба імунної системи активувати компенсаторні механізми для пригнічення запального каскаду [16].

Саме необхідність подолання цієї системної активації та відновлення імунологічного балансу підкреслює, що псоріаз є класичним прикладом хронічного імуноопосередкованого захворювання, патогенез якого зумовлений дисфункцією імунної відповіді та стійкою гіперактивацією цитокінової осі IL-23/IL-17. Ключовим чинником хронізації цього процесу є дефект природних механізмів активного завершення запалення – резолюції. У цьому контексті особливу наукову, а також терапевтичну цінність становить резольвін E1 (resolvin E1, RvE1) – представник класу спеціалізованих прорезолютивних ліпідних медіаторів, що синтезується в організмі з n-3 ПНЖК, зокрема з EPA [17].

На відміну від пасивного затихання запальної реакції, резолюція – це активна, генетично запрограмована та енергозалежна стадія, що керується специфічними ліпідними медіаторами: ліпоксинами, протектинами та резольвінами. Ці молекули регулюють клітинні та молекулярні механізми, спрямовані на припинення інфільтрації лейкоцитів, очищення вогнища від апоптотичних клітин і відновлення тканинного гомеостазу до стану, що передувало хворобі. Численні доклінічні та клінічні дослідження демонструють прямий зв'язок між дефіцитом ендогенних резольвінів та розвитком системних запальних патологій [17, 18].

Згідно з результатами сучасних досліджень, RvE1 відіграє критичну роль у відновленні тканинного гомеостазу шляхом багатовекторного впливу на ланки вродженого та адаптивного імунітету. Одним із центральних механізмів дії RvE1 є його здатність модулювати активність Т-хелперів, які виступають головними драйверами псоріатичного процесу. Зокрема, RvE1 блокує патологічну диференціацію наївних $CD4^+$ Т-клітин у ефекторні T_H17 -лімфоцити. Оскільки T_H17 -клітини характеризуються фенотиповою нестабільністю та високим прозапальним потенціалом, RvE1 виступає

«регулятором класу», що запобігає їхній руйнівній функції в тканинах [17, 18].

На молекулярному рівні вплив RvE1 проявляється через значне зниження експресії рецептора CD25 на поверхні Т-клітин, що обмежує їхню афінність до ІЛ-2 та гальмує патологічну проліферацію. Одночасно з цим медіатор блокує секрецію ключових прозапальних цитокінів – ІЛ-17А та ІЛ-21. Пригнічення ІЛ-21 є особливо важливим, оскільки цей цитокін забезпечує позитивний зворотний зв'язок для ампліфікації запалення. Примітно, що RvE1 не чинить цитотоксичної дії та не спричиняє імуносупресії, зберігаючи життєздатність клітинних популяцій, що підтверджує його регуляторну природу [17].

Додатковим механізмом ефективності RvE1 є обмеження хемоатракції та міграційної активності лейкоцитів. Резольвін пригнічує експресію рецептора CCR6 (C–C motif chemokine receptor 6, рецептор 6 хемокінів, що містять C–C мотив) на Т-клітинах та секрецію ліганду CCL20 у дермі, що деактивує механізми рекрутування нових ефektorних клітин у зону ураження. Також RvE1 виступає антагоністом рецептора лейкотрієну B4 (leukotriene B4 receptor type 1, BLT1), що додатково знижує запальну інфільтрацію [17, 18].

Функціональна активність RvE1 поширюється і на антигенпрезентуючі клітини. Резольвін «перепрограмує» DCs, пригнічуючи їхнє дозрівання та знижуючи продукцію прозапальних ІЛ-6 та ІЛ-2. Натомість стимулюється вивільнення трансформуючого фактора росту- β (transforming growth factor- β , TGF- β), що сприяє формуванню толерогенного мікросередовища та регенерації архітектури тканин [17, 18].

Таким чином, складний імунопатогенез ППЗ, що ґрунтується на гіперактивації осі ІЛ-23/ІЛ-17 та дефіциті природних механізмів резолюції, визначає критичну роль ліпідних медіаторів у хронізації хвороби. Вивчення динаміки ЖК як субстратів для синтезу прорезолютивних молекул, таких як резольвін E1, дозволяє розглядати їхній профіль у плазмі крові як

перспективний біомаркер для оцінки здатності організму до відновлення тканинного гомеостазу.

1.3. Псоріазоподібне запалення у тварин: відомі експериментальні моделі

Використання експериментальних моделей на тваринах є критично важливою умовою для дешифрування складних механізмів дерматологічних захворювань, оскільки вони дозволяють вивчати динаміку патологічного процесу на клітинному та системному рівнях у контрольованих умовах. Оскільки псоріаз є мультифакторною хворобою, що поєднує генетичну схильність та імунні порушення, у науковій практиці сформувалося кілька фундаментальних підходів до його моделювання, кожен з яких акцентує увагу на специфічних ланках патогенезу.

Одним із найбільш технологічно складних підходів є створення ксенотрансплантаційних моделей. Цей метод базується на формуванні химерних організмів шляхом успішного приживлення кератомних зразків людської шкіри (нормальної, препсоріатичної та ураженої псоріатичними бляшками) на імунодефіцитних мишей лінії SCID (severe combined immunodeficiency mouse, миші з важким комбінованим імунодефіцитом), позбавлених функціональних Т- та В-лімфоцитів. Ключовою перевагою такої системи є здатність трансплантатів зберігати свої вихідні морфологічні та біологічні характеристики протягом тривалого часу (понад 10 тижнів) у фізіологічному середовищі *in vivo* [19]. Під час верифікації моделі було продемонстровано, що пересаджена шкіра зберігає характерні патогістологічні ознаки, такі як акантоз (потовщення шипуватого шару), паракератоз, подовження епідермальних виростів та формування інтраепідермальних мікроабсцесів. Важливою особливістю системи є підвищений рівень прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-8, що свідчить про

наявність локального прозапального мікрооточення, активацію кератиноцитів та підтримання хемотаксичних і ангіогенних механізмів, характерних для псоріатичного ураження. Більше того, ця платформа дозволяє спостерігати феномен ініціації захворювання *de novo*, коли клінічно здорова препсоріатична шкіра після трансплантації набуває ознак псоріазу, що підтверджує вирішальну роль внутрішніх клітинних механізмів епідермісу та дерми. Отже, використання SCID-мишей як реципієнтів людської тканини забезпечує створення високовалідної та репрезентативної платформи для тестування нових терапевтичних агентів у наближених до клініки умовах [19].

Поряд із трансплантаційними методами, значного розвитку набули генетичні моделі, що фокусуються на вроджених дефектах регуляції клітинного циклу. Сучасні генетичні стратегії ґрунтуються на індукованій епідермальньо-специфічній делеції ключових білків, наприклад, JunB та c-Jun, що входять до складу транскрипційного фактора AP-1 (activator protein-1, білок-активатор 1). Застосування системи Cre-LoxP під контролем специфічних кератинових промоторів дає змогу вибірково інактивувати ці білки в кератиноцитах дорослих особин [20]. Функціонування цієї системи базується на використанні ферменту Cre-рекомбінази (causes recombination, спричиняє рекомбінацію), який розпізнає та вирізає специфічні послідовності ДНК, відомі як LoxP-сайти (locus of crossing over P1, ділянка кросинговеру бактеріофага P1). Завдяки поєднанню тканиноспецифічного промотора з цією системою, делеція цільового гена відбувається виключно в обраному типі клітин (наприклад, у кератиноцитах), що дозволяє уникати летальних наслідків загальної генетичної модифікації та моделювати патологію в дорослому організмі. Встановлено, що відсутність Jun-протеїнів в епідермісі призводить до швидкої маніфестації фенотипу, який ідентичний клінічній картині псоріазу в людини, включаючи виражений акантоз, паракератоз та масивну інфільтрацію шкіри імунними клітинами. Особливу цінність цій моделі надає виникнення системних проявів, зокрема деструктивного

артриту, який за своєю морфологією є аналогічним псоріатичному артрити людини [20]. Механістично було доведено, що подібні генетичні дефекти спричиняють різке посилення експресії прозапальних цитокінів та хемокінів (зокрема S100A8, S100A9 та TNF- α) безпосередньо в кератиноцитах, що ініціює імунний каскад. Це дозволяє зробити висновок, що первинних генетичних змін виключно в епідермальному шарі достатньо для запуску повномасштабного системного процесу, що охоплює не лише шкірні покриви, а й кістково-суглобовий апарат [20].

Розвиваючи концепцію взаємодії епідермісу та імунної системи, було розроблено моделі, що базуються на відтворенні імунопатологічного каскаду через активацію вроджених механізмів епідермісу. У таких випадках ключовим ініціюючим фактором виступає сигналізація через Toll-подібні рецептори (Toll-like receptors, TLRs) 4 типу (TLR4) безпосередньо в кератиноцитах. Під впливом ендогенних лігандів, таких як білки сімейства S100, кератиноцити посилено продукують IL-23, який стимулює DCs дерми до секреції IL-1 β та IL-6. Це створює специфічне мікросередовище для формування Т-хелперів, що продукують IL-22 [21]. Саме цей інтерлейкін виступає головним медіатором структурних змін епідермісу та порушення диференціювання клітин, що є фундаментальною ознакою псоріатичного ураження. Подібний підхід наочно демонструє, що для запуску повноцінної реакції необхідна синергічна взаємодія між епідермісом та дендритними клітинами, де кератиноцити відіграють роль первинного сенсора пошкодження. У підсумку, такий формат моделювання дозволяє детально аналізувати ранні етапи імунізації шкіри та механізми трансформації вродженої імунної відповіді у хронічне адаптивне запалення [21].

Проте, у сучасному науковому середовищі «золотим стандартом» для відтворення ППЗ в експериментальних умовах є іміквімод-індукована модель. Її широка затребуваність зумовлена високою релевантністю щодо відтворення ключових ланок патогенезу псоріазу людини, а саме активації імунної осі IL-23/IL-17 та характерних структурних змін епідермісу. Ця

модель дозволяє дослідникам аналізувати складні взаємодії між клітинами вродженого імунітету та кератиноцитами в динаміці, що є критично важливим для розробки нових терапевтичних стратегій.

Методологія цієї моделі базується на топікальному застосуванні іміквімоду (іміквімод, ІМQ) – потужного агоніста TLR7/8, який при нанесенні на шкіру гризунів ініціює каскад імунопатологічних реакцій. Як зазначається у наукових працях, механізм дії ІМQ полягає у первинній активації плазмоцитоїдних DCs та кератиноцитів, що призводить до масивного вивільнення ІЛ-23. Цей цитокін є критичним фактором для експансії та активації $\gamma\delta$ -Т-клітин та T_H17-клітин, які продукують ефекторні молекули – ІЛ-17A/F та ІЛ-22 [22]. Під впливом сформованого прозапального цитокінового профілю кератиноцити переходять у стан стійкої гіперпроліферації та порушеного диференціювання, що морфологічно проявляється у вигляді класичної тріади псоріатичних ознак: еритеми (почервоніння), індурації (потовщення шкіри за рахунок акантозу) та десквамації (лущення через паракератоз). Особливістю даної моделі є її здатність демонструвати не лише локальні шкірні прояви, а й системну запальну відповідь, що супроводжується змінами ліпідного метаболізму та циркулюючих біомаркерів запалення. Отже, ІМQ-індукована модель забезпечує стабільну та відтворювану експериментальну платформу для вивчення ранніх та пізніх етапів псоріатичного процесу, дозволяючи детально дослідити роль окремих медіаторів у формуванні системного імунометаболічного дисбалансу [22].

Таким чином, різноманітність експериментальних моделей дозволяє вивчати патогенез псоріазу з різних ракурсів, проте саме ІМQ-індукована модель є найбільш оптимальною для дослідження системних метаболічних зрушень. Це обґрунтовує її вибір у даній роботі як базису для аналізу жирнокислотного складу плазми крові, що дає змогу оцінити вплив ППЗ на ліпідний гомеостаз організму в цілому.

1.4. Роль порушень ліпідного обміну в розвитку псоріазоподібного запалення шкіри

Сучасні дослідження ідентифікують цитоплазматичну фосфоліпазу групи IVD (PLA2G4D) як один із ключових ферментів, що опосередковує взаємозв'язок між порушеннями ліпідного метаболізму та імунною активацією при псоріазі. На відміну від більшості представників родини PLA2, експресія PLA2G4D є відносно специфічною для мастоцитів і кератиноцитів у псоріатичних вогнищах. Функціональне значення цього ферменту полягає у здатності каталізувати гідроліз мембранних фосфоліпідів із вивільненням вільних жирних кислот (ВЖК) та утворенням ліпідних метаболітів, які можуть набувати імунологічної активності [23].

Механізм дії PLA2G4D реалізується не лише на внутрішньоклітинному рівні, а й через міжклітинну комунікацію. Під впливом прозапальних сигналів, зокрема IFN- γ , мастоцити здатні вивільняти екзосоми, що містять активну PLA2G4D. Таким чином, фермент набуває властивостей міжклітинного ефектора. Потрапляючи до антигенпрезентуючих клітин епідермісу, зокрема клітин Лангерганса, PLA2G4D ініціює локальний гідроліз мембранних ліпідів з утворенням специфічних неоліпідних продуктів. Ці сполуки презентуються Т-лімфоцитам за участю молекули CD1a, що призводить до активації CD1a-реактивних Т-клітин і посиленої продукції цитокінів IL-17 та IL-22, які підтримують патологічну цитокінову вісь псоріатичного запалення [5, 23].

Ферментативна активність PLA2G4D характеризується певною субстратною вибірковістю та супроводжується утворенням лізофосфоліпідів, зокрема лізофосфатидилхолінів, а також вивільненням вільних ННЖК, серед яких ключову роль відіграють олеїнова (oleic acid, OA) (C18:1 n-9) та арахідонова (arachidonic acid, AA) (C20:4) кислоти. Саме ці ліпідні метаболіти розглядаються як основні неоліпідні антигени, здатні взаємодіяти з CD1a-опосередкованою системою імунного розпізнавання [23, 24].

Поряд із ННЖК, активація PLA2G4D супроводжується вивільненням НЖК, зокрема РА (C16:0). Хоча її антигенна активність щодо CD1a-реактивних Т-клітин є нижчою порівняно з ПНЖК, накопичення вільної РА має суттєве патофізіологічне значення. Підвищення її рівня може відображати інтенсивність мембранної деструкції та активації ліполітичних процесів, а також сприяти формуванню прозапального мікросередовища шляхом стимуляції механізмів вродженого імунітету, що потенційно підтримує експансію T_H17-лімфоцитів [23].

Результати мультиоміксних досліджень свідчать, що активація фосфоліпаз супроводжується глибоким метаболічним перепрограмуванням обміну ННЖК у псоріатичній шкірі. На системному рівні це проявляється порушенням балансу між різними класами ліпідів, зумовленим змінами експресії генів ліпідного метаболізму та посиленням активності специфічних ферментативних шляхів, серед яких PLA2G4D розглядається як один із важливих компонентів, асоційованих із тяжкістю захворювання та клінічним перебігом [25].

Особливу увагу привертає динаміка АА, рівень вільної форми якої істотно підвищується при псоріатичних ураженнях. Це супроводжується активацією циклооксигеназного та ліпоксигеназного шляхів її метаболізму з надлишковим утворенням прозапальних ейкозаноїдів, зокрема простагландинів і лейкотрієнів. Паралельно відзначається посилення конверсії лінолевої кислоти в метаболіти n-6 ряду, що пов'язують із підвищеною експресією десатураз FADS1 та FADS2 (FADs – fatty acid desaturases, десатурази жирних кислот) [25].

При посиленні метаболізму n-6 ЖК спостерігається відносно зменшення доступності довголанцюгових n-3 ПНЖК, зокрема ЕРА та ДНА. Зниження їхньої частки може обмежувати синтез протизапальних і прорезольюційних медіаторів, таких як резольвіни, що розглядається як один із чинників хронізації запального процесу. Одночасно зміни торкаються і фракції

МНЖК, зокрема ОА, накопичення якої разом із РА асоціюється зі стимуляцією проліферації кератиноцитів [25].

Поряд із цитозольними формами, важливу патогенетичну роль у псоріазі відіграють секреторні фосфоліпази, зокрема PLA2G2F, активність яких зростає у псоріатичних вогнищах і діє синергічно з PLA2G4D. Активація цих ферментів сприяє каскадному вивільненню ВЖК і надлишковому утворенню ейкозаноїдів, таких як простагландин E2 та 12-НЕТЕ (12-hydroxyeicosatetraenoic acid, 12-гідроксиейкозатетраєнова кислота), які безпосередньо стимулюють епідермальну гіперплазію та підтримують імунне запалення. Експериментальні дані свідчать, що інгібування фосфоліпаз супроводжується зниженням рівнів ключових прозапальних цитокінів, зокрема IL-17 та IL-23, що підкреслює їхню роль у регуляції імунометаболічних процесів [24].

Таким чином, активація фосфоліпаз, зокрема PLA2G4D та PLA2G2F, за умов ППЗ зумовлює глибокі зміни ліпідного обміну, що охоплюють як локальний рівень ураженої шкіри, так і системний жирнокислотний профіль плазми крові. Генерація неоліпідних антигенів, мобілізація ВЖК та порушення балансу між n-6 і n-3 ПНЖК визначають жирнокислотний склад плазми як інтегральний показник імунометаболічного статусу при псоріазі. Виявлення змін у рівнях РА, ОА та n-3 ЖК може мати значення для оцінки інтенсивності мембранної деструкції, активності прозапальних осей IL-23/IL-17 та потенційної ідентифікації біомаркерів системної імунної активації [23–25].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Реактиви

Для проведення експериментальної частини було залучено наступний набір реактивів та витратних матеріалів: органічні розчинники (хлороформ, бензол, гексан і метанол, а також зневоднений бензол як розчинник при тонкошаровій хроматографії); 0,9% розчин хлористого кальцію, який застосовували при екстракції ліпідів і для підготовки зразків до хроматографічного аналізу, та 3 М HCl в метанолі для метилювання ЖК. Як газ-носії для хроматографії використовували гелій. Для проведення газової хроматографії застосовували хлороформ (Merck, Німеччина), метанол, $\geq 99,9\%$ (Sigma-Aldrich, Німеччина) і n-гексан (Merck, Німеччина). Інші хімічні реактиви були вітчизняного виробництва кваліфікації не нижче ч.д.а.

Розділення ліпідного екстракту методом одновимірної тонкошарової хроматографії проводили на пластинах для тонкошарової хроматографії, ALUGRAM SIL G 20×20 см (Macherey-Nagel, Німеччина).

Внутрішнім стандартом для розрахунку концентрацій ЖК слугувала каприлова кислота ($C_8H_{16}O_2$, C8:0) (Sigma, США).

Для відтворення ППЗ у щурів використовували оригінальний препарат з концентрацією IMQ 5% з комерційною назвою «Алдара» (Swiss Caps GmbH, Німеччина).

Для вимірювання товщини шкіри щурів використовували електронний мікрометр Shahe (Shahe, Китай).

2.2. Відтворення моделі псоріазоподібного запалення шкіри у щурів

Досліди на тваринах проводили відповідно до положень «Європейської конвенції захисту хребетних тварин» (Страсбург, 1986) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006).

Модель ППЗ відтворювали на щурах-самцях Wistar. Середня маса щурів становила $174,8 \pm 5,9$ г на момент початку експерименту. Розподіл загальної кількості ($n=20$) щурів на групи здійснювали за допомогою рандомізатора [26]. Для відтворення експериментальної моделі використовували ІМQ, що є імунним активатором, агоністом TLR7 та TLR8, застосування якого зумовлює формування імунної відповіді, характерної для клінічної картини псоріазу [27, 28].

Відповідно до мети та завдань дослідження, були сформовані наступні дослідні групи щурів:

- Контроль: контрольні щури ($n=5$);
- ІМQ-7: щури з модельованим псоріазом, яких виводили з експерименту на 7-й день ($n=5$);
- ІМQ-11: щури з модельованим псоріазом, яких виводили з експерименту на 11-й день ($n=5$);
- ІМQ-15: щури з модельованим псоріазом, яких виводили з експерименту на 15-й день ($n=5$);

На початку експерименту провели видалення хутряного покриву на спині щурів у ділянці розміром 6 см^2 . Для цього спочатку ножицями зрізали хутро, остаточне очищення шкіри здійснювали за допомогою депіляційного засобу з експозицією 3 хв., після чого ділянку ретельно промивали дистильованою водою та просушували серветкою.

На наступний день починали нанесення на підготовлену ділянку шкіри щурів крему з концентрацією ІМQ 5%. Використовували оригінальний препарат з комерційною назвою «Алдара» (Swiss Caps GmbH, Німеччина). Однократне нанесення крему на одного щура було еквівалентне

застосуванню 125 мг ІМQ. Препарат наносили усім щурам дослідних груп протягом 6-ти днів. На 7-й день експерименту частину щурів (група ІМQ-7) піддавали евтаназії шляхом декапітації під CO₂ анестезією [29] з дотриманням правил біоетики та брали матеріали для подальшого дослідження. Групи щурів – ІМQ-11 та ІМQ-15 – виводили з експерименту аналогічним чином на 11-й та 15-й день експерименту, відповідно.

Протягом всього періоду експерименту проводили фотофіксацію стану шкіри спини піддослідних щурів.

Ступінь вираженості шкірного запалення визначали за допомогою бальної системи оцінювання, адаптованої до розрахунку індексу тяжкості псоріатичного ураження (psoriasis area severity index, PASI). Для цього оцінювали та фіксували еритему, лущення та потовщення. Оцінювання проводили за 4 бальною шкалою для кожного параметру, де 0 відповідає відсутності, 1 – незначному, 2 – помірному, 3 – сильному, 4 – дуже сильному прояву симптому. Сума балів, зафіксованих для еритеми, лущення та потовщення, за шкалою від 0 до 12 балів слугувала показником тяжкості запалення.

Для подальших біохімічних досліджень використовували плазму крові щурів. Зразки крові отримували безпосередньо з порожнин серця під час розтину тварин і переносили у стерильні пробірки з 10% розчином етилендіамінтетраоцтової кислоти (у співвідношенні 1:10). Плазму виділяли шляхом центрифугування біоматеріалу протягом 15 хв. при 2500 g, дотримуючись швидкісного режиму для запобігання гемолізу зразків.

2.3. Екстракція ліпідів з плазми крові щурів

Виділення ліпідної фракції здійснювали за протоколом Bligh і Dyer [30]. З метою мінімізації адсорбції аніонних фосфоліпідів на білкових молекулах

та забезпечення максимально повного вилучення сполук, використовували водну фазу з іонами кальцію, керуючись рекомендаціями Palmer [31].

Процес підготовки зразків розпочинали з перенесення плазми до скляного гомогенізатора, куди додавали систему розчинників хлороформ-метанол (у пропорції 1:2). Кінцевий баланс у суміші хлороформ:метанол:вода доводили до показників 1:2:0,8. Отриманий склад піддавали гомогенізації впродовж 30 хв.

Для ініціації фазового розділення на хлороформний (ліпідний) та водно-метанольний шари, до гомогенату додавали додаткову порцію хлороформу та 0,9% розчин хлористого кальцію. Це дозволило досягти фінального співвідношення компонентів (водна фаза:хлороформ:метанол) на рівні 0,9:1:1. Розділення фаз забезпечували шляхом центрифугування на установці К-23 (20 хв. при 2500 g).

Нижній шар, збагачений ліпідами, ретельно відбирали, тоді як водно-метанольний залишок піддавали повторній екстракції аналогічним об'ємом хлороформу. Дану маніпуляцію проводили тричі, кожного разу відокремлюючи хлороформну фазу після центрифугування.

Усі отримані хлороформні екстракти об'єднували та піддавали дистиляції на роторному випарювачі до утворення сухого залишку. Одержані ліпіди розчиняли у 0,5 мл бензолу; отримані проби зберігали за температури -18°C у морозильній камері.

2.4. Отримання метилових ефірів жирних кислот

Для отримання метилових ефірів ЖК із ліпідної фракції було використано методичні підходи Carreau і Dubaso [32] у модифікованому варіанті. 0,2 мл ліпідного екстракту в бензолі перенесли до ампули, додавали 1,5 мл 3 М HCl в метанолі. Ампулу запаювали та гріли на водяній бані при 80°C протягом 2 год. Після охолодження ампулу відкривали, вміст

переливали до пробірки та додавали 2 мл гексану. Після інтенсивного струшування чекали повного розшарування фаз. Відбирали багатий на метилові ефіри верхній гексановий шар. Таку екстракцію проводили двічі. Гексанові фази об'єднували, випарювали на роторному випарювачі та розчиняли в 200 мкл бензолу. Далі проводили очищення метилових ефірів ЖК – одержаний екстракт метилових ефірів у бензолі піддавали тонкошаровій хроматографії у зневодненому бензолі. Зону метилових ефірів розпізнавали за допомогою відомих стандартів, зішкрібали з пластини та елюювали з силікагелю за допомогою гексану. Елюат випарювали та зберігали у низькотемпературному холодильнику при -18°C .

Аліквоту екстракту з очищеними метиловими ефірами ЖК у гексані використовували для хроматографічного дослідження.

2.5. Розділення й ідентифікація жирних кислот у плазмі крові

Аналіз якісного та кількісного складу ЖК здійснювали методом газової хромато-мас-спектрометрії, що поєднує високу роздільну здатність газової хроматографії з аналітичною потужністю мас-спектрометрії. Вибір даного методу зумовлений його здатністю забезпечувати прецизійну ідентифікацію компонентів складних ліпідних сумішей на основі їх унікальних мас-спектрів, що мінімізує ризик помилкової інтерпретації піків порівняно зі звичайною газовою хроматографією.

Розділення метилових ефірів ЖК проводили за допомогою газового хроматографа GC7890 Agilent (Agilent Technologies, США), інтегрованого з мас-селективним детектором Agilent 8987. Використовували капілярну колонку HP-5MS (30 m x 250 μm x 0.25 μm) з гелієм як газом-носієм (швидкість потоку: 1 мл/хв.) при програмованій температурі: 60°C протягом 1 хв., потім піднімали до 280°C при $5^{\circ}\text{C}/\text{хв.}$, кінцеву температуру 280°C

підтримували протягом 15 хв. Загальний час складав 60 хв., спліт інжектора – 20:1, об'єм введеного зразка – 3 мкл у гексані.

Отримані мас-спектри метилових ефірів ЖК ідентифікували з використанням бібліотеки мас-спектрів NIST17.L за допомогою програми MS Search з комплексу програмного забезпечення мас-спектрометру.

Розрахунок концентрацій ЖК проводили із використанням внутрішнього стандарту (каприлової кислоти, (Sigma, США)).

2.6. Статистичний аналіз

Статистичний аналіз проводили з використанням t-критерію Стьюдента – з визначенням середніх арифметичних величин (M), відхилень кожної вимірної величини від M (a), величини квадратних відхилень для кожної групи (σ), середньої похибки (m) і показника статистичної значущості різниці між величинами (p). Дані вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Відтворення моделі імквімод-індукованого псоріазоподібного запалення у щурів

Динаміка морфологічних змін шкірних покривів щурів протягом експерименту за умов індукованого ІМQ псоріазоподібного дерматиту представлена на рис. 3.1.

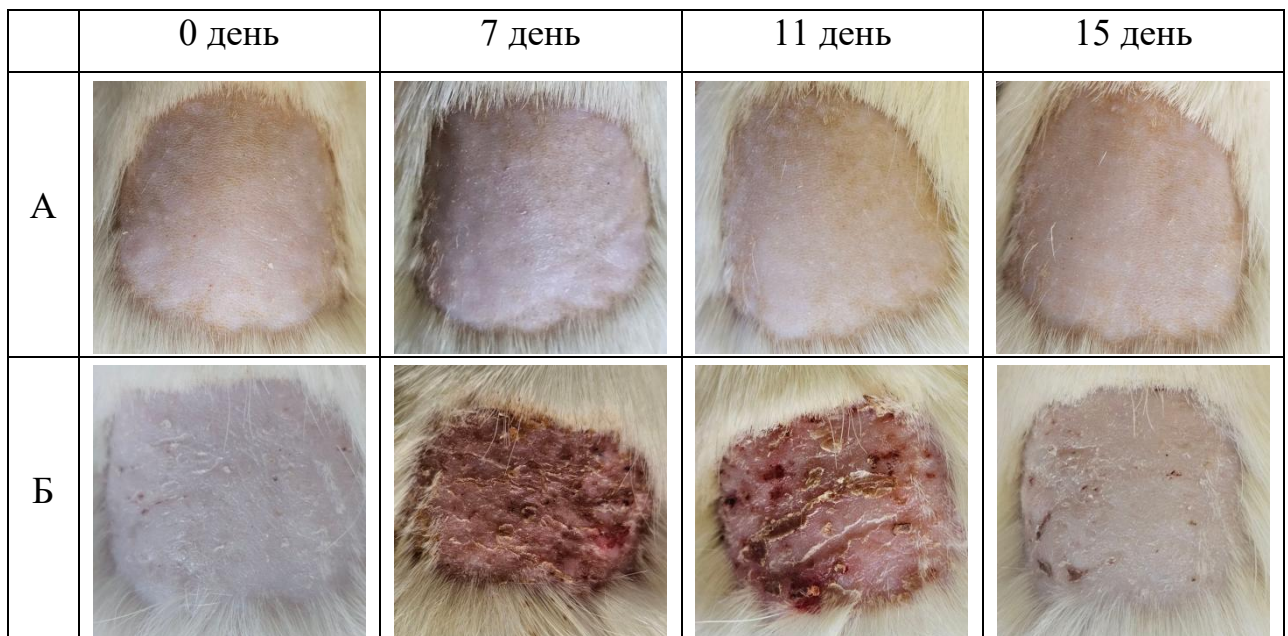


Рис. 3.1. Фотографії ділянок ураженої шкіри щурів у динаміці розвитку імквімод-індукованого псоріазоподібного дерматиту (А – контроль, Б – ІМQ)

Оцінку інтенсивності розвитку запального процесу та тяжкості ураження шкірних покривів за умов імквімод-індукованого ППЗ проводили з використанням стандартизованого індексу PASI. Моніторинг клінічних проявів розпочинали з третьої доби експерименту, що відповідає маніфестації перших ознак запальної реакції.

Відповідно до встановленої методики [33] для кожного з ключових симптомів – еритеми, лущення та потовщення – виставляли бальну оцінку за 4-рівневою шкалою: 0 відповідає відсутності, 1 – незначному, 2 – помірному, 3 – сильному, 4 – дуже сильному прояву симптому.

Динаміку сумарного показника PASI, розрахованого як сукупна бальна оцінка за всіма параметрами (діапазон від 0 до 12 балів), представлено на рис. 3.2. Аналіз отриманих даних дозволяє простежити етапи наростання гострої фази запалення та подальшу трансформацію патологічного процесу в динаміці спостереження.



Рис. 3.2. Динаміка сумарного індексу PASI за умов розвитку імквімод-індукованого псоріазоподібного запалення шкіри щурів ($M \pm m$, $n = 5$)

Аналіз представлених фотографій та динаміки індексу PASI (рис. 3.1 та 3.2, відповідно) підтверджує, що 6-денна аплікація ІМQ призводить до розвитку вираженого ППЗ шкіри. Максимальна інтенсивність клінічних проявів припадала на 6–7 добу експерименту. Починаючи з 8-го дня спостерігалось поступове зниження інтенсивності еритеми, проте такі ознаки, як лущення та потовщення, зберігалися аж до 15-ї доби дослідження.

Така тривала персистенція симптомів може свідчити про відтермінування фази резолюції та високий ризик хронізації запального процесу під впливом ІМQ.

Зафіксована динаміка індексу PASI з досягненням піку на 6–7 добу слугує об'єктивним підтвердженням ефективності відтвореної патогенетичної моделі. Такий стрімкий розвиток клінічної симптоматики є характерним для активації Toll-подібних рецепторів (TLR7/8) та подальшої реалізації цитокінового каскаду ІL-23/ІL-17, описаного в класичних роботах [22, 27, 28]. У нашому випадку спостережувана гіперпроліферація кератиноцитів та масивне лущення епідермісу в цей період демонструють високу реактивність шкіри щурів до застосованого індуктора.

Висока бальна оцінка на піку запалення також відображає комплексні гістологічні зміни: накопичення нейтрофілів у мікроабсцесах епідермісу та активний неоангіогенез, який зумовлює інтенсивну еритему. Характерна тривала персистенція симптомів до 15-ї доби пояснюється здатністю ІМQ індукувати глибоку інфільтрацію дерми CD4⁺ Т-клітинами [28].

Попри те, що модель ППЗ за дії ІМQ та її оцінка за шкалою PASI є загальноприйнятими у світовій науковій практиці [33–35], візуальна діагностика почервоніння чи набряку є досить суб'єктивною. З метою об'єктивізації отриманих результатів та підтвердження ступеня розвитку набряку було проведено пряме вимірювання товщини шкіри безпосередньо під час забору біоматеріалу після евтаназії тварин.

Проведені дослідження продемонстрували достовірне потовщення шкірних покривів у зоні нанесення індуктора у щурів усіх дослідних груп (ІМQ-7, ІМQ-11 та ІМQ-15) порівняно з інтактним контролем (рис. 3.3).

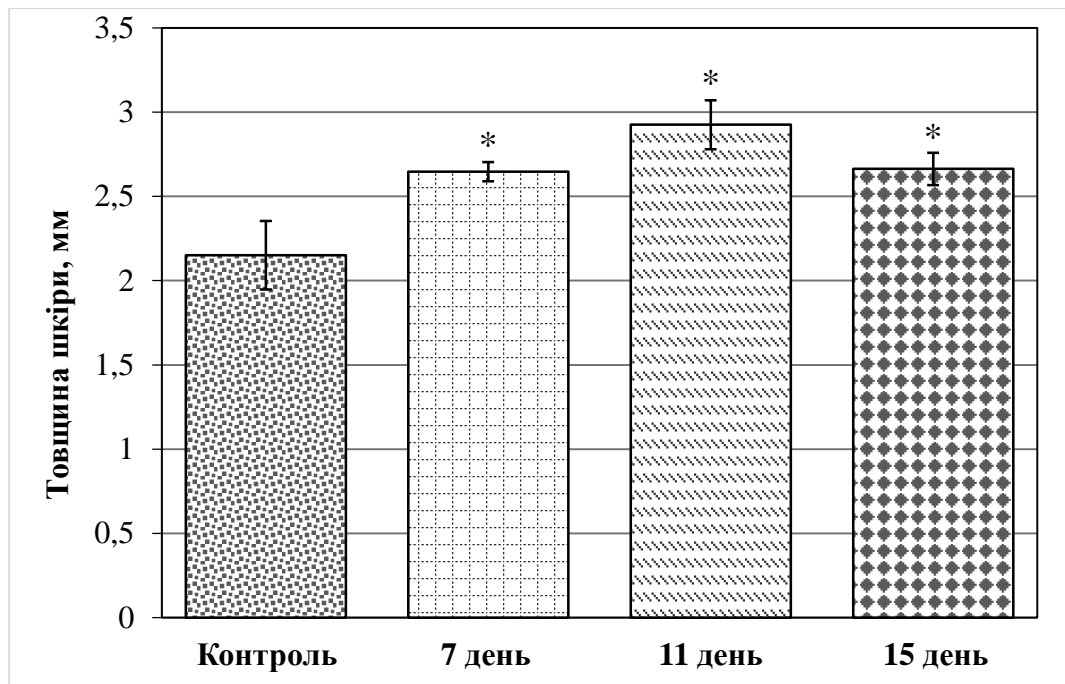


Рис. 3.3. Товщина шкіри щурів у різні терміни розвитку псоріазоподібного запалення ($M \pm m$, $n = 5$)

* – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою

Встановлено, що на 7-му добу товщина шкіри збільшилася на 23% порівняно з контролем. Максимальне потовщення зафіксовано на 11-ту добу експерименту, що перевищує показники інтактних тварин на 36%. Цікаво зазначити, що на 11-й день інструментально зафіксований набряк продовжував зростати, попри поступове зниження інтенсивності візуальних проявів за шкалою PASI (рис. 3.2). На 15-ту добу товщина шкіри дещо знизилася, проте все ще достовірно перевищувала норму, що свідчить про глибоку інфільтрацію дерми та незавершеність запального процесу.

Отримані морфометричні дані доповнюють динаміку індексу PASI, вказуючи на розвиток стійкого запального набряку. Особливої уваги заслуговує невідповідність між часом настання візуального піку за PASI (6–7 доба) та інструментально зафіксованим максимумом товщини шкіри на 11-ту добу. Дана закономірність узгоджується із сучасними науковими уявленнями про патоморфологію ІМQ-індукованого запалення, ключовими ознаками якого є виражений акантоз та масивна інфільтрація дерми

імунокомпетентними клітинами. Оскільки судинна реакція (еритема) регресує швидше, ніж завершується цикл поділу кератиноцитів та розсмоктування клітинного інфільтрату, мікрометрія виявляється більш чутливим методом для оцінки глибоких структурних змін [36]. Це свідчить про те, що потовщення шкіри на 11-ту добу є результатом кумулятивного ефекту запалення, який зберігається навіть після припинення прямої дії подразника.

Для оцінки системного впливу ІМQ та верифікації розвитку генералізованої запальної реакції було проведено аналіз морфометричних параметрів селезінки – ключового вторинного лімфоїдного органа.

Селезінка відіграє критичну роль у патогенезі ППЗ, виступаючи основним депо для проліферації та диференціювання імунокомпетентних клітин. При нашкірній аплікації ІМQ відбувається не лише локальна активація кератиноцитів, а й активна міграція антигенпрезентуючих клітин (зокрема плазмоцитоїдних DCs) до вторинних лімфоїдних органів [37].

Згідно з сучасними уявленнями, системна відповідь при ІМQ-індукованому дерматиті супроводжується значною структурною перебудовою селезінки, що морфологічно проявляється її гіпертрофією та спленомегалією (розростанням тканин та збільшенням органа). Це зумовлено інтенсивним формуванням гермінативних центрів у білій пульпі та посиленням екстрamedулярного гемопоезу в червоній пульпі. Наукові дослідження підтверджують, що рівень спленомегалії прямо корелює з інтенсивністю запального процесу на шкірі та титрами прозапальних цитокінів у сироватці крові. Зокрема, у селезінці відбувається експансія T_H17 - та T_H1 -лімфоцитів, які згодом рекрутуються у вогнище ураження, таким чином замикаючи патогенетичне коло хронічного запалення [37].

Дослідження динаміки маси та площі поверхні селезінки (рис. 3.4 А та Б, відповідно) дозволило встановити ступінь реактивності імунної системи у відповідь на локальну аплікацію індуктора псоріазу.

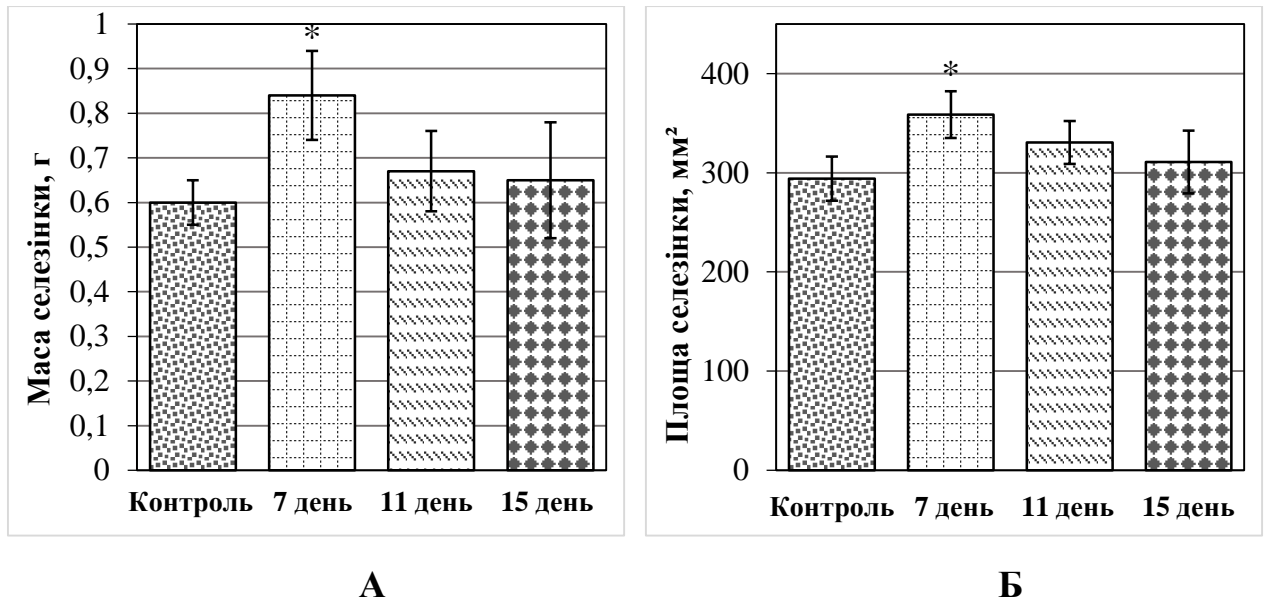


Рис. 3.4. Маса (А) та площа поверхні (Б) селезінки щурів за умов імквімод-індукованого псоріазоподібного запалення

* – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою

Встановлено, що на 7-му добу експерименту (група ІМQ-7) спостерігалось достовірне збільшення обох показників: маса селезінки зросла на 40%, а площа її поверхні збільшилася на 22%. Такі зміни свідчать про активну проліферацію імунокомпетентних клітин та розвиток системної імунної відповіді на піку псоріазоподібного процесу.

У тварин груп ІМQ-11 та ІМQ-15 морфометричні параметри селезінки не мали статистично значущих відмінностей від аналогічних показників щурів інтактної групи. Це дає підстави стверджувати, що системний ефект нашкірного застосування ІМQ має транзиторний характер: він максимально проявляється у фазі активної аплікації препарату та нівелюється паралельно із завершенням гострої фази запалення.

Тривала персистенція клінічних симптомів та збереження підвищених морфометричних показників товщини шкіри аж до 15-ї доби дослідження свідчать про перехід гострого запалення у фазу формування імунної пам'яті. Навіть після припинення активної стимуляції ІМQ, у структурі дерми та

епідермісу відбуваються глибокі структурно-функціональні зміни, які перешкоджають швидкій регресії патологічного процесу.

Одним із ключових механізмів, що зумовлюють таку інерційність, є накопичення у вогнищі ураження TRM (tissue-resident memory cells, резидентні Т-клітини пам'яті). Ці клітини локалізуються безпосередньо в тканинах шкіри і не потребують постійного надходження нових сигналів з кровотоку для підтримання активності. Найбільш патогенетично значущою є субпопуляція $CD49a^{-}CD103^{+}CD8^{+}$ TRM-клітин, які мають здатність до інтенсивної продукції IL-17. Саме цей цитокіновий драйвер стимулює кератиноцити до безперервної гіперпроліферації, що клінічно проявляється потовщенням шкірного покриву та масивним лущенням [38].

Важливою особливістю цих клітин є їхня надзвичайна стійкість: вони зберігаються у вогнищах навіть після зникнення видимих ознак запалення, формуючи стан так званого «пре-запального захисту». Життєздатність пулу TRM підтримується локальною секрецією IL-23 міелоїдними клітинами ($CD301b^{+}$), що створює автономне вогнище імунного збудження, здатне до самовідтворення [39].

Паралельно з імунологічними чинниками, уповільнення фази резолюції зумовлене порушенням термінальної диференціації кератиноцитів та розвитком масивного акантозу. За даними масштабних транскриптомних аналізів, IMQ активує генетичні шляхи, ідентичні людському псоріазу, що призводить до структурної перебудови морфології епідермісу [36]. Оскільки цикл оновлення клітин на тлі запалення є деформованим, а клітинна інфільтрація дерми лейкоцитами залишається стабільною протягом тривалого часу, повне відновлення морфологічної норми на 15-ту добу є фізіологічно неможливим. Отже, зафіксована динаміка показників відображає не просто затяжне запалення, а формування стійкої патогенетичної ланки, відповідальної за хронізацію та потенційне рецидивування псоріатичного процесу.

Таким чином, проведені дослідження підтвердили адекватність відтвореної моделі ППЗ. Встановлено, що пік візуальних проявів за шкалою PASI та системна реакція з боку селезінки збігаються у часі й припадають на завершення курсу аплікацій ІМQ. Водночас інструментальна морфометрія виявила триваліше збереження набряку та інфільтрації шкіри, які залишалися вираженими навіть після зменшення гостроти клінічних симптомів. Це свідчить про глибоке ураження тканин та залучення системних імунних механізмів до патологічного процесу, що створює підґрунтя для подальшого аналізу біохімічних маркерів запалення.

3.2. Характеристика концентрацій жирних кислот у плазмі крові щурів за умов розвитку псоріазоподібного запалення шкіри

Наступним етапом дослідження стало вивчення системних метаболічних змін, зокрема показників ліпідного обміну, оскільки відомо, що розвиток псоріазоподібного процесу супроводжується не лише локальними змінами у структурі шкіри, а й суттєвою перебудовою імунометаболічного гомеостазу, що має відобразитися у зміні жирнокислотного складу плазми крові.

ЖК надходять у системний кровотік із трьох основних джерел: харчових ліпідів, печінкового синтезу (*de novo* ліпогенез) та депо жирової тканини. Основним механізмом мобілізації ендогенних ЖК є ліполіз триацилгліцеролів в адипоцитах, який регулюється гормон-чутливою ліпазою (hormone-sensitive lipase, HSL, EC 3.1.1.79) та триацилгліцеролліпазою жирової тканини (adipose triglyceride lipase, ATGL, EC 3.1.1.3). Вивільнені вільні жирні кислоти (ВЖК) транспортуються плазмою крові у зв'язаному з альбуміном стані, що забезпечує їх доставку до периферичних тканин для енергетичних і структурних потреб [40].

Метаболізм ліпідів у щурів, зокрема лінії Wistar, характеризується вираженими видоспецифічними особливостями. На відміну від людини, у

щурів переважна частка циркулюючого холестеролу асоційована з ліпопротеїнами високої щільності, тоді як внесок ліпопротеїнів низької щільності залишається відносно незначним. Така організація ліпідного профілю зумовлює високу лабільність плазмового жирнокислотного пулу та його чутливість до імунометаболічних зрушень [41].

Жирнокислотний склад плазми щурів представлений кількома основними класами. НЖК, зокрема РА (C16:0) та стеаринова кислота (stearic acid, SA) (C18:0), виконують структурну функцію у складі мембранних фосфоліпідів і можуть брати участь у регуляції запальних сигнальних шляхів.

Мононенасичені жирні кислоти (МНЖК) представлені переважно ОА та пальмітоолеїною кислотою (palmitoleic acid, POA) (C16:1 n-7). ПНЖК включають незамінні жирні кислоти n-6 (лінолева кислота (linoleic acid, LA) (C18:2) й АА (C20:4)) та n-3 (альфа-ліноленова кислота, ЕРА й ДНА) ряду [41].

Особливістю ліпідного профілю щурів є відносно висока концентрація АА у фосфоліпідній фракції, що зумовлює активний потенціал ейкозаноїдного метаболізму. АА є ключовим субстратом для синтезу простаноїдів і гідроксиейкозатетраєнових кислот, тоді як n-3 ПНЖК (ЕРА, ДНА) здатні конкурувати з нею за циклооксигеназні та ліпоксигеназні шляхи, модулюючи баланс між про- та протизапальними ліпідними медіаторами [25, 41].

З огляду на те, що НЖК визначають жорсткість мембран, впливають на активацію TLR-залежних сигнальних каскадів та формування прозапального фону, оцінка їхньої концентрації у динаміці розвитку ППЗ є патогенетично обґрунтованою. Крім того, зважаючи на те, що при псоріазі описано зміни концентрацій окремих ПНЖК (зокрема зниження n-3 фракції та дисбаланс метаболізму, залежного від АА), сумарні показники жирнокислотного пулу можуть змінюватися саме за рахунок перерозподілу окремих структурних компонентів.

Оскільки плазмовий пул ЖК є результатом узгодженої дії ліполізу, тканинного споживання та запального ремоделювання фосфоліпідів, першим етапом аналізу стала оцінка сумарної концентрації ЖК у плазмі крові щурів за умов ІМQ-індукованого дерматиту (рис. 3.5).

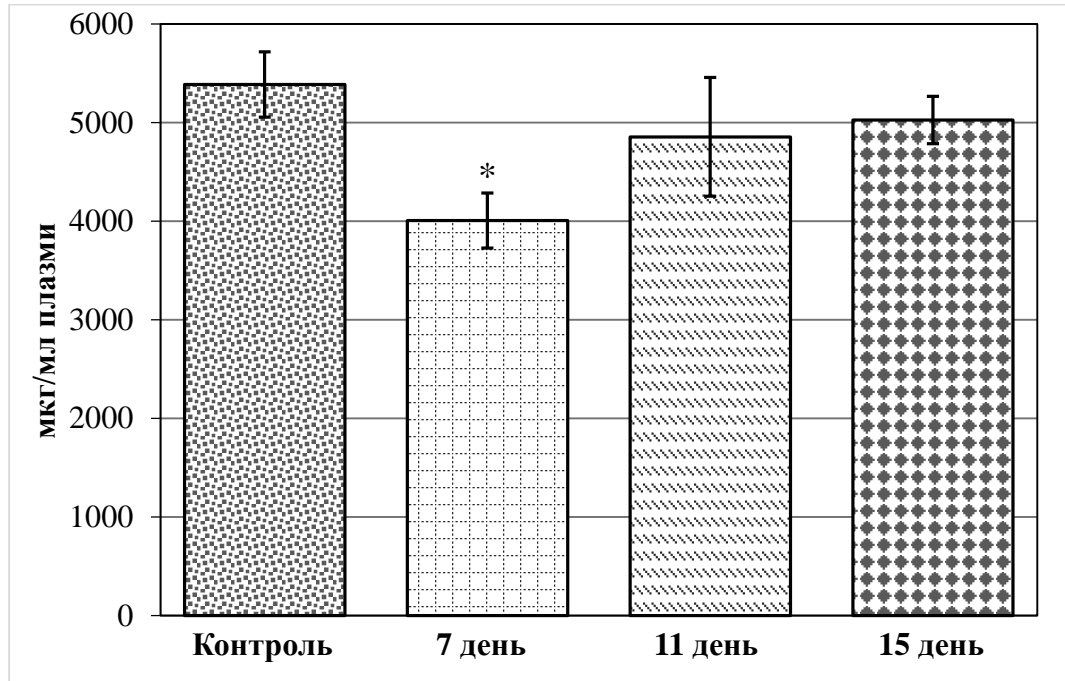


Рис. 3.5. Концентрація жирних кислот у плазмі крові щурів за умов розвитку псоріазоподібного запалення ($M \pm m$, $n = 5$)

* – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою

Встановлено, що на 7-му добу спостереження, яка відповідає піку гострого запалення та максимальним балам за шкалою PASI, відбувається статистично значуще зниження загальної концентрації ЖК на 26% порівняно з контрольною групою. Таке стрімке падіння рівня ЖК у плазмі крові може бути зумовлене їх активним поглинанням тканинами для забезпечення енергетичних потреб інтенсивно проліферуючих кератиноцитів, а також використанням ЖК як субстратів для синтезу ліпідних медіаторів системного запалення [42].

На 11-ту добу експерименту, що збігається з фазою структурної перебудови дерми та піком товщини шкіри за даними мікрометрії,

концентрація загальних ЖК починає відновлюватися. Зростання концентрації в цей період вказує на зміну метаболічного вектора та ймовірну мобілізацію ліпідних ресурсів організму для репарації пошкоджених клітинних мембран у вогнищах ураження [42].

На завершальному етапі спостереження (15-та доба) рівень сумарних ЖК продовжує тенденцію до зростання. Хоча цей показник наближається до значень контрольної групи, повного відновлення до рівня норми не відбувається. Це корелює з результатами морфометричного аналізу та підтверджує тривале збереження метаболічних порушень навіть у фазі незавершеної ремісії запалення. Збільшення загальної кількості ЖК на стадії резолюції може бути наслідком поступової стабілізації ліпідного обміну та відновлення гомеостазу після завершення активної дії ІМҚ [37, 38, 42].

Таким чином, фазна динаміка загальної концентрації ЖК відображає високу лабільність ліпідного обміну щурів у відповідь на ІМҚ-індукований стрес. Зниження показника в гострий період, імовірно, пов'язане з активним залученням ліпідів до процесів кератинізації та синтезу медіаторів запалення, тоді як його подальше зростання вказує на розгортання репаративних процесів. Водночас збереження відхилень на етапі клінічного покращення може свідчити про інерційність відновлення системного ліпідного гомеостазу.

3.3. Аналіз фракцій насичених та ненасичених жирних кислот у плазмі крові щурів за умов розвитку псоріазоподібного запалення шкіри

Більш детальне вивчення компонентного складу ліпідів плазми крові дозволяє встановити конкретні класи ЖК, які є найбільш чутливими до прозапальних стимулів. Розподіл ЖК на насичені (НЖК) та ненасичені (ННЖК) фракції визначає не лише енергетичний статус організму, а й регуляцію сигнальних шляхів у вогнищі дерматиту. Оскільки фізико-хімічні

властивості клітинних мембран та активність мембранозв'язаних ферментів залежать від ступеня насиченості вуглеводневих ланцюгів ліпідів, аналіз динаміки цих фракцій є критичним для оцінки метаболічної адаптації імунної системи під час розвитку псоріазоподібного процесу.

З огляду на встановлену раніше фазність змін загальної концентрації ЖК, особливий інтерес становить вивчення перерозподілу між окремими сімействами кислот, що може вказувати на інтенсивність перекисного окиснення ліпідів та активність ферментних систем, відповідальних за десатурацію та елонгацію ЖК. Це дозволяє глибше охарактеризувати стан ліпідного гомеостазу на різних етапах – від піку гострого запалення (7-ма доба) до стадії формування імунологічної пам'яті та часткової ремісії (11–15 доби).

Аналіз динаміки концентрації НЖК у плазмі крові щурів виявив тенденції, що відображають активну фазу системної відповіді на ІМҚ-індукований процес (рис. 3.6).

Встановлено, що на 7-му добу експерименту, в період максимальної вираженості клінічних симптомів дерматиту, спостерігається статистично значуще зниження концентрації НЖК на 15% відносно показника контрольної групи. Таке падіння рівня насичених фракцій узгоджується з сучасною концепцією активного споживання енергетичних субстратів активованими імуноцитами (зокрема T_H17 -клітинами) для забезпечення метаболічних потреб запальної відповіді [43]. Крім того, НЖК (зокрема РА (C16:0) та SA (C18:0)) у цей період вилучаються з системного русла для процесів ацилювання білків та синтезу структурних ліпідів, необхідних для 0,атипово проліферуючих кератиноцитів, що корелює з даними ліпідомного профілювання псоріатичних вогнищ [36, 44].

На 11-ту добу спостереження концентрація НЖК відновлюється до значень контрольної групи. Відсутність статистично значущої різниці з контролем на тлі збереження морфологічних ознак потовщення шкіри свідчить про поступову стабілізацію пулу насичених кислот. Це вказує на

досягнення метаболічної рівноваги, коли інтенсивне споживання НЖК тканинами починає компенсуватися процесами їх мобілізації з ендогенних депо [45].

Найбільш виражену метаболічну перебудову зафіксовано на 15-ту добу дослідження, коли рівень НЖК продовжує зростати, демонструючи статистично значуще збільшення на 16% порівняно із контролем. Подібна динаміка «важких» фракцій ліпідів на стадії резолюції запалення, імовірно, відображає зниження інтенсивності їх використання в реакціях десатурації. Як свідчать сучасні дослідження, залишковий прозапальний фон може пригнічувати активність ферментів-десатураз, що гальмує перетворення НЖК у ненасичені форми та сприяє стабілізації загальної концентрації ЖК у плазмі [46]. Це підтверджує системність патологічного процесу, при якому біохімічні показники потребують значно довшого часу для повної нормалізації, ніж видимі клінічні прояви.

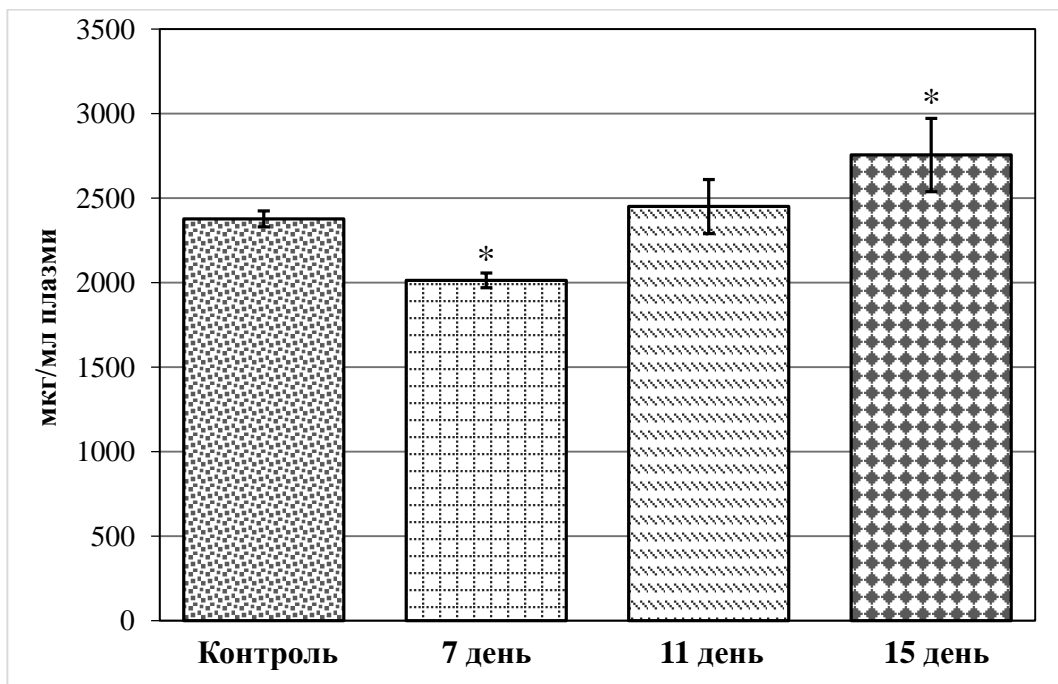


Рис. 3.6. Концентрація насичених жирних кислот у плазмі крові щурів за умов розвитку псоріазоподібного запалення ($M \pm m$, $n = 5$)

* – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою

Таким чином, динаміка НЖК продемонструвала готовність метаболічної системи до забезпечення енергетичних та структурних потреб організму в умовах гострого запалення. Однак, враховуючи, що саме ненасичені фракції ліпідів є безпосередніми попередниками біологічно активних медіаторів (ейкозаноїдів) та найбільш вразливими мішенями для вільнорадикального окиснення, наступним логічним етапом дослідження став аналіз концентрації ННЖК. Це дозволило оцінити не лише енергетичний, а й регуляторний потенціал ліпідного профілю плазми крові щурів у різні терміни розвитку ІМQ-індукованого дерматиту.

На відміну від відносно стабільних насичених фракцій, динаміка концентрації ННЖК характеризувалася більш глибоким та тривалим зниженням (рис. 3.7).

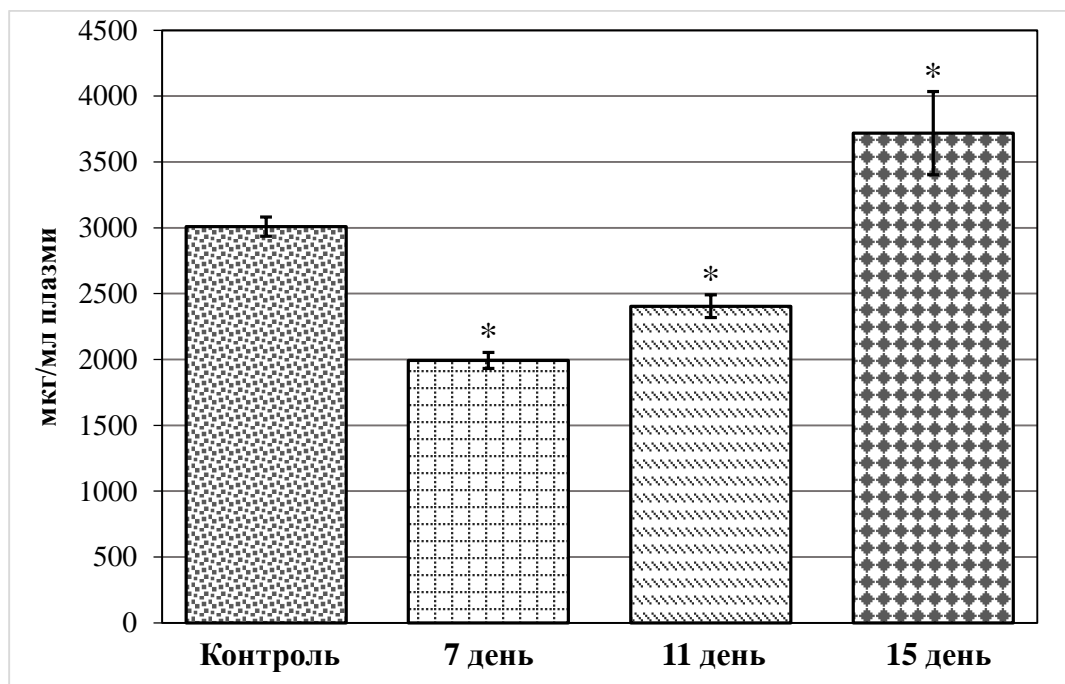


Рис. 3.7. Концентрація ненасичених жирних кислот у плазмі крові щурів за умов розвитку псоріазоподібного запалення ($M \pm m$, $n = 5$)

* – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою

Встановлено, що на 7-му добу (пік дерматиту) рівень ННЖК статистично значуще знизився на 34% порівняно з контрольною групою.

Таке значне зниження концентрації повністю узгоджується із сучасними уявленнями про індуковане запаленням ремоделювання ліпідного метаболізму. Ненасичені ЖК (особливо АА (20:4n-6), ЕРА (20:5n-3), ДНА (22:6n-3)) активно вилучаються з плазми крові для каскадного синтезу прозапальних простагландинів та лейкотрієнів, що є критичним для розгортання імунної відповіді [42, 43]. Крім того, висока чутливість подвійних зв'язків ННЖК до дії вільних радикалів призводить до їх швидкої деградації в умовах окисного стресу [44].

На 11-ту добу концентрація ННЖК дещо зростає, проте залишається статистично значуще нижчою за контроль (на 20%). Тривале утримання низького рівня ненасичених фракцій, попри початок візуального одужання, вказує на інерційність метаболічних порушень. Це підтверджується дослідженнями, які зазначають, що відновлення пулу гліцерофосфоліпідів при псоріазоподібних станах відбувається значно повільніше, ніж регресія клінічних симптомів [45].

Найбільш виражений компенсаторний сплеск зафіксовано на 15-ту добу: концентрація ННЖК зростає на 24% порівняно з контролем. Хоча таке різке зростання може здатися нетиповим для стадії одужання, воно узгоджується з науковими даними щодо механізмів активації процесів мембранного ремоделювання та синтезу про-резольційних ліпідних медіаторів [46, 47].

Для більш глибокого розуміння якісних змін ліпідного метаболізму вагоме значення має не лише концентрація ЖК, а й їхнє структурне співвідношення. Важливим інтегральним показником стану ліпідного гомеостазу є коефіцієнт відношення суми НЖК до суми ННЖК, який відображає баланс між різними класами ліпідів та визначає фізико-хімічні властивості клітинних мембран.

Проведені розрахунки виявили суттєвий зсув цього показника в бік переважання насичених фракцій у розпалі запального процесу (рис. 3.8).

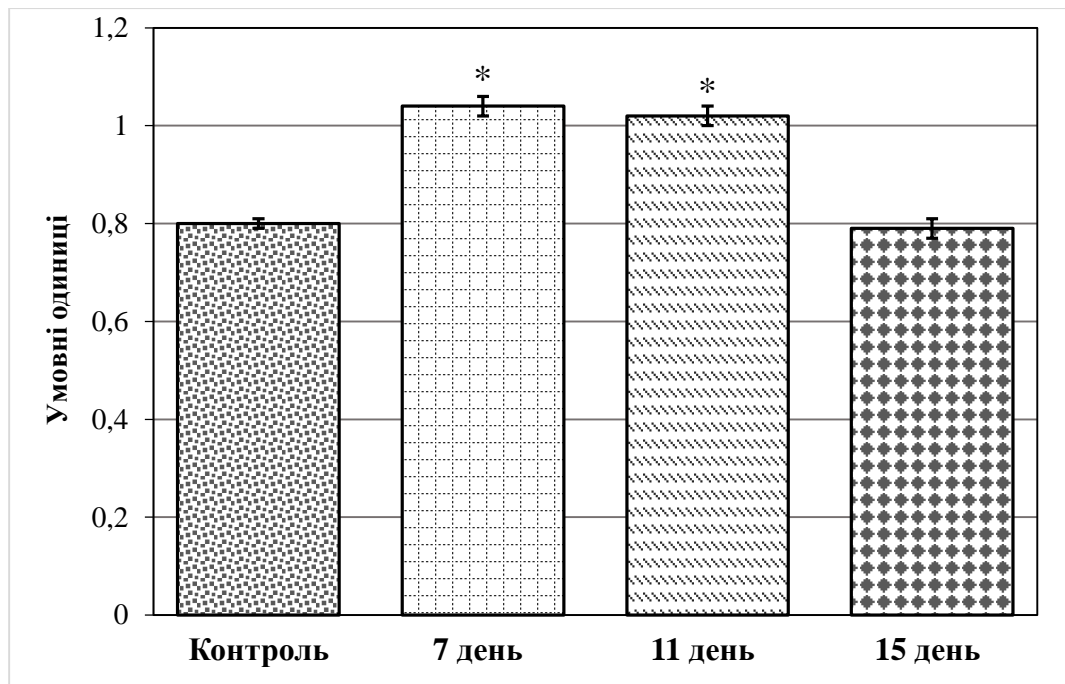


Рис. 3.8. Індекс насиченості жирних кислот у плазмі крові щурів за умов розвитку псоріазоподібного запалення ($M \pm m$, $n = 5$)

* – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою

На 7-му добу спостереження встановлено статистично значуще зростання індексу на 30% відносно показника контрольної групи. Такий зсув балансу свідчить про формування вираженого прозапального фону та зниження рівня захисних ННЖК у плазмі крові. Збільшення частки НЖК на піку PASI може вказувати на посилення жорсткості клітинних мембран та обмеження їхньої функціональної активності.

На 11-ту добу показник залишається на стабільно високому рівні, практично не відрізняючись від значень 7-ї доби. Це підтверджує раніше висунуту тезу про метаболічну інерцію псоріазоподібного процесу: навіть після припинення аплікацій ІМQ, якісний склад ЖК плазми продовжує демонструвати ознаки системного дисбалансу, що збігається з максимальною товщиною шкіри у цей період.

На 15-ту добу відзначається стрімке відновлення показника до рівня, що статистично значуще не відрізняється від контрольного значення. Це вказує

на нормалізацію співвідношення фракцій ЖК у фазі резолюції, попри те, що загальна сума ЖК у цей період все ще залишалася дещо зміненою.

Отримані результати узгоджуються з сучасними уявленнями про ліпідний дисбаланс при псоріазі. Зокрема, зростання індексу насиченості на піку запалення (7–11 доби) підтверджує дані Biernacki & Skrzydlewska [42] щодо активного споживання ненасичених ЖК як субстратів для синтезу прозапальних медіаторів. Водночас переважання насичених фракцій може бути адаптивною реакцією, спрямованою на забезпечення структурним матеріалом інтенсивно проліферуючих кератиноцитів, що корелює з морфологічними змінами, описаними Swindell et al. [36].

Окремої уваги заслуговує динаміка концентрації МНЖК, фракція яких продемонструвала найбільш виражене зниження серед усіх на ранніх етапах експерименту (рис. 3.9).

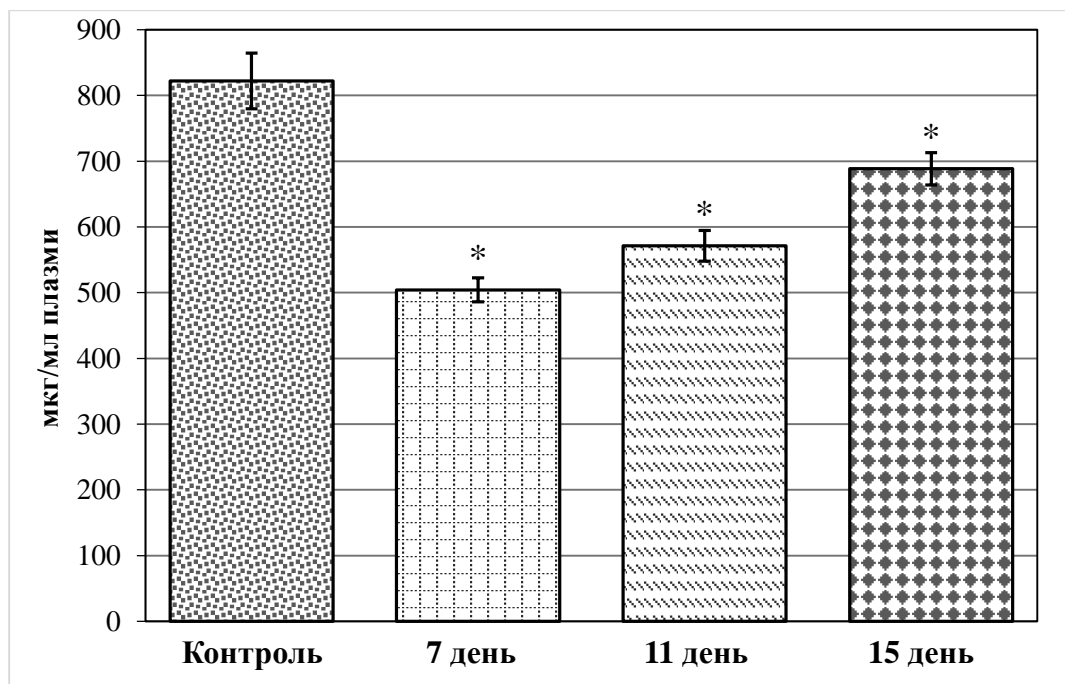


Рис. 3.9. Концентрація моноєнових жирних кислот у плазмі крові щурів за умов розвитку псоріазоподібного запалення ($M \pm m$, $n = 5$)

* – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою

На 7-му добу рівень МНЖК зменшився на 39% порівняно з контрольними значеннями. Ступінь зниження МНЖК перевищував зміни у фракції НЖК, що може свідчити про більшу чутливість моноенового пулу до умов гострої системної запальної відповіді.

Отримані результати узгоджуються з сучасними уявленнями про роль МНЖК у ремоделюванні клітинних мембран та підтриманні структурної організації ліпідних шарів епідермісу. Моноєнові кислоти, зокрема ОА, беруть участь у формуванні фосфоліпідів і регуляції мембранної плинності, що є важливим для адаптації клітин до запального стресу [44]. Крім того, МНЖК здатні модулювати запальні сигнальні шляхи, впливаючи на активацію NF-κB та продукцію прозапальних цитокінів, що дозволяє розглядати їх як один із компонентів цитопротекторної відповіді [43].

Суттєвою є обставина, що навіть на 11-ту добу, попри тенденцію до зростання, рівень МНЖК залишався зниженим на 31% порівняно з контролем. Така динаміка свідчить про збереження порушень ендogenous синтезу моноєнових кислот у пізніші терміни експерименту. Одним із ймовірних механізмів цього явища є пригнічення активності стеаройл-КоА-десатурази-1 (stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1) – ключового ферменту, що каталізує перетворення НЖК (РА та SA) у відповідні моноєнові форми (РОА та ОА).

Відомо, що прозапальні цитокіни, зокрема TNF-α, здатні знижувати експресію гену, що кодує SCD1, обмежуючи процес десатурації. В умовах ІМQ-індукованого ППЗ, яке характеризується стійкою продукцією TNF-α, це може призводити до виникнення метаболічної дисоціації, яка проявляється у відносній нормалізації рівня НЖК при збереженні дефіциту моноєнових. Таким чином, дисбаланс між насиченим та моноєновим пулом може відображати не лише підвищене використання МНЖК, але й структурне порушення їх біосинтезу [46].

На 15-ту добу спостерігалось подальше зростання рівня МНЖК, однак показник залишався на 16% нижчим за контроль. Повільніше відновлення

моноенового пулу порівняно із концентрацією всіх ННЖК, яка демонструвала більш виражену компенсаторну тенденцію, може свідчити про інертність процесів ендогенної десатурації в умовах зтяжної запальної реакції. Це узгоджується з даними, що при псоріазоподібних станах відновлення моноенового профілю є одним із найбільш тривалих компонентів метаболічної нормалізації і може виступати маркером незавершеності метаболічної реабілітації навіть за умови регресу клінічних проявів дерматиту [44].

Водночас для більш повної оцінки глибини метаболічного дисбалансу доцільно проаналізувати динаміку концентрації диєнових ЖК, основну частку яких становить LA (C18:2n-6). Ця кислота є метаболічним попередником AA та її біологічно активних похідних, а також відіграє важливу роль у підтриманні структурно-функціональної цілісності епідермального бар'єру. Тому аналіз концентрації диєнових ЖК дозволяє оцінити баланс між запальними та репаративними процесами при ППЗ.

Встановлено, що динаміка концентрації диєнових ЖК була подібною до змін моноєнових фракцій, що вказує на спільність векторів порушення ліпідного гомеостазу в гострій фазі дерматиту. Проте, на відміну від моноєнових фракцій, диєнові кислоти продемонстрували вищу швидкість репаративної стабілізації на етапі завершення експерименту (рис. 3.10).

На 7-му добу спостерігалось статистично значуще зниження концентрації диєнових фракцій на 30% порівняно з контролем. Такі зміни узгоджуються з даними ліпідомних досліджень псоріазоподібних станів, які демонструють активну перебудову n-6 пулу в умовах запалення. LA є важливим компонентом ω -ацилцерамідів епідермісу та може перерозподілятися з плазми до уражених тканин у період інтенсивної репарації [44].

На 11-ту добу рівень диєнових ЖК частково відновлювався, однак залишався зниженим на 23% у порівнянні з контрольною групою. Збереження дефіциту цієї фракції може відображати тривале підвищене

використання незамінних ЖК в умовах активної імунометаболічної перебудови, характерної для запального процесу [43].

На 15-ту добу значення даного показника статистично значуще не відрізнялося від контрольного значення, що свідчить про нормалізацію обміну диєнових кислот раніше, ніж інших ненасичених фракцій. Така динаміка може відобразити пріоритетність регуляції n-6 пулу, оскільки його похідні (зокрема АА) є субстратами як для синтезу прозапальних ейкозаноїдів, так і для формування про-резолуційних медіаторів [42, 47].

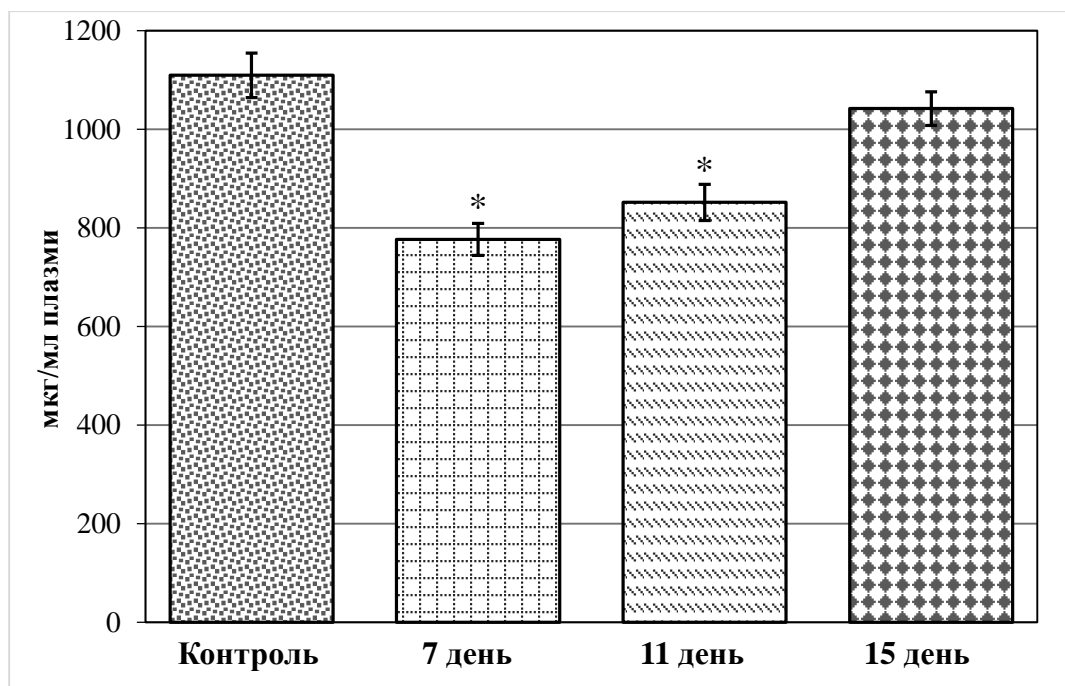


Рис. 3.10. Концентрація диєнових жирних кислот у плазмі крові щурів за умов розвитку псоріазоподібного запалення ($M \pm m$, $n = 5$)

* – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою

На відміну від концентрації ННЖК, яка демонструвала статистично значуще підвищення на 15-ту добу, диєновий пул характеризувався стабілізацією без ознак гіперкорекції, що може свідчити про більш жорсткий гомеостатичний контроль обміну.

Подібна тенденція, що свідчить про наближення значень показників до контрольних рівнів, спостерігалася і при аналізі концентрації ПНЖК,

динаміка яких відображала етап відновлення ліпідного метаболізму (рис. 3.11).

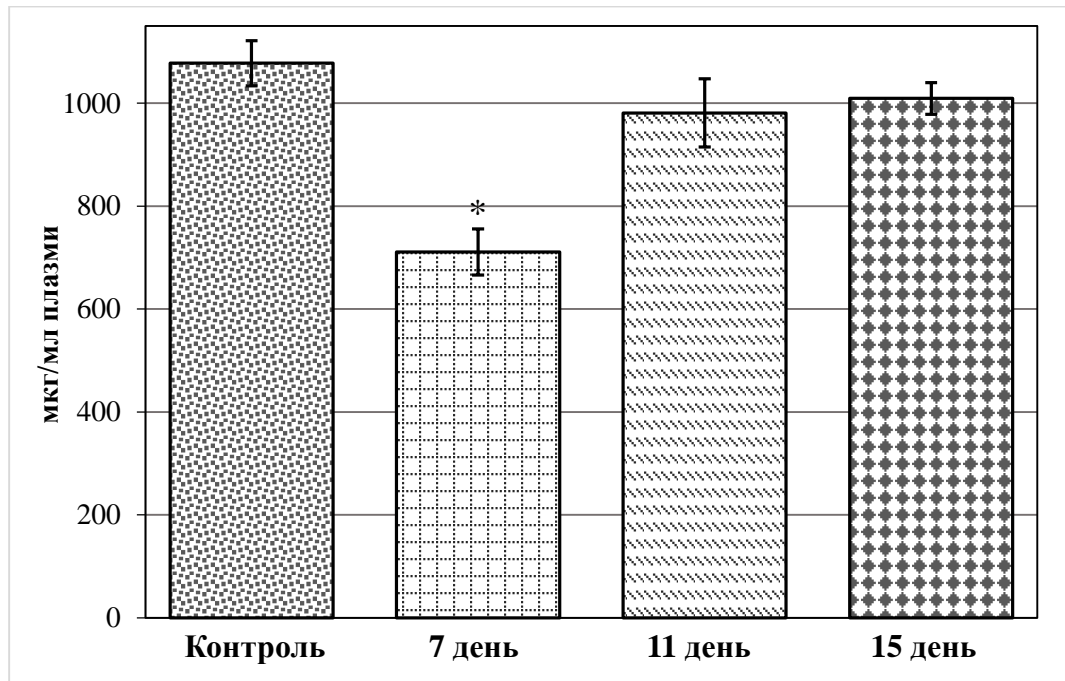


Рис. 3.11. Концентрація полієнових жирних кислот у плазмі крові щурів за умов розвитку псоріазоподібного запалення ($M \pm m$, $n = 5$)

* – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою

На 7-му добу спостерігалось статистично значуще зниження рівня ПНЖК на 34% порівняно з контролем. Такі зміни відповідають перебудові ліпідного метаболізму, характерній для гострої фази запалення. ПНЖК є попередниками оксиліпінів та структурних компонентів епідермального бар'єру, тому їх зниження у плазмі може відображати підвищене використання або перерозподіл у тканини, що залучені до запального процесу [44, 46].

На 11-ту добу спостерігалось активне відновлення концентрації ПНЖК до рівня, що статистично не відрізнявся від контрольного значення. Більш швидка нормалізація цієї фракції порівняно з моноєновими та дієновими ЖК може свідчити про відмінності в механізмах регуляції пулів цих кислот. Відомо, що ПНЖК є попередниками як прозапальних ейкозаноїдів, так і

спеціалізованих про-резолуційних медіаторів, що забезпечують завершення запальної реакції [17, 43, 46].

На 15-ту добу концентрація ПНЖК стабілізувалася, майже досягнувши рівня контрольної групи, що може розглядатися як ознака відновлення ліпідного гомеостазу. Водночас слід враховувати, що сумарний показник ПНЖК не відображає можливих внутрішніх зрушень між n-6 та n-3 підфракціями, які можуть мати різноспрямовану динаміку в умовах запалення.

Таким чином, динаміка жирнокислотного профілю плазми крові при ППЗ характеризується глибоким системним дефіцитом усіх фракцій ліпідів у гостру фазу, що може бути пов'язано з їх активним споживанням імуніцитами, участю у синтезі ейкозаноїдів та регенерації епідермального бар'єру. У той час як рівень насичених, диєнових та полієнових кислот демонструє здатність до швидкої стабілізації або компенсаторного зростання на етапі ремісії, концентрація моноєнових жирних кислот залишається тривало зниженою. Встановлена метаболічна дисоціація, тобто відсутність синхронності між відновленням пулу насичених субстратів та їхніх мононенасичених похідних, у поєднанні з інертністю регенерації окремих ліпідних пулів вказує на персистенцію біохімічних зсувів, що зберігаються навіть після нівелювання візуальних проявів дерматиту.

Узагальнюючи отримані дані, слід підкреслити, що розвиток ППЗ супроводжується глибокою перебудовою ліпідного гомеостазу, яка проявляється зміною не лише концентрацій окремих ЖК, а й їхнього класового розподілу. Саме визначення інтегральних показників (сумарної концентрації насичених, ненасичених, моно-, ди- та полієнових кислот) дозволяє розглядати ліпідний профіль плазми як цілісну метаболічну систему, що реагує на індукцію запалення координованими зсувами.

Вивчення концентрації НЖК має важливе значення для оцінки ступеня ригідності ліпідного середовища. Оскільки НЖК є основою формування щільних мембранних структур, зафіксоване зниження їхньої концентрації на

7-му добу (рис. 3.6) може свідчити про інтенсивну мобілізацію цих ресурсів у відповідь на розвиток системної запальної реакції.

Натомість концентрація ННЖК визначає рівень мембранної плинності та пластичності. Аналіз цього показника є важливим для розуміння здатності клітин до функціональної адаптації. Виявлений дефіцит ННЖК у гостру фазу (рис. 3.7) відображає не лише зміну фізико-хімічних властивостей мембран, а й інтенсивну мобілізацію субстратного пулу для синтезу сигнальних молекул. Розрахунок співвідношення «сума НЖК / сума ННЖК» (рис. 3.8) у цьому контексті виступає чутливим індикатором балансу між структурною стабільністю та функціональною мобільністю клітинних систем.

Додаткова деталізація ненасиченої фракції за ступенем насиченості дозволяє уточнити характер метаболічної перебудови.

МНЖК відіграють важливу структурну роль у формуванні мембранних ліпідів. Сповільнена динаміка відновлення їхньої концентрації у дослідженні (рис. 3.9) може свідчити про зміну активності ферментативних процесів десатурації, що зберігається навіть після згасання клінічних проявів.

Полієнові ЖК є основними попередниками синтезу біологічно активних ліпідних медіаторів (ейкозаноїдів, ліпоксинів тощо). Швидша нормалізація концентрації диєнових, а також полієнових ЖК на 11–15 добу (рис. 3.10 та 3.11, відповідно) підкреслює пріоритетність відновлення регуляторних каскадів для завершення запального процесу.

Таким чином, використання сумарних показників замість аналізу окремих ЖК дозволяє зафіксувати системний відгук організму на патологічний процес. Це дає можливість оцінити загальну інтенсивність ліпідного обміну та ступінь перерозподілу ресурсів між системним кровотоком і зоною запалення, що є ключовим для розуміння механізмів одужання та регенерації бар'єрних структур шкіри.

ВИСНОВКИ

Виявлено зміни концентрацій окремих фракцій жирних кислот плазми крові щурів за умов імквімод-індукованого псоріазоподібного запалення шкіри, динаміка яких узгоджується з основними етапами розвитку патологічного процесу. Отже, жирнокислотний профіль плазми крові може розглядатися як чутливий індикатор системної метаболічної перебудови, що відображає особливості ліпідного обміну та інтенсивність використання жирних кислот на різних стадіях запальної реакції.

1. Відтворено модель імквімод-індукованого псоріазоподібного запалення, що характеризується наявністю типових морфологічних ознак ураження шкіри та системною реакцією організму, яка підтверджується змінами масових коефіцієнтів імунокомпетентних органів у гострий період (7 доба експерименту) із подальшою їх стабілізацією на стадії ремісії.
2. Виявлено зниження загальної концентрації жирних кислот, а також концентрації як насичених, так і ненасичених жирних кислот, на 7 добу експерименту. У подальшому значення всіх показників поступово повертаються до контрольних рівнів, а у випадку концентрацій насичених і ненасичених жирних кислот – статистично значуще їх перевищують на 15 добу експерименту. Співвідношення сум насичених і ненасичених жирних кислот на 7 і 11 добу є вищим за таке у контролі, що вказує на переважання насичених фракцій у гостру фазу процесу, а на 15 добу відновлюється до контрольного рівня.
3. Продемонстровано глибоке та тривале зниження концентрації моноенових жирних кислот: значення показника сягає мінімуму на 7 добу і у подальшому зростає, не повертаючись на 15 добу до рівня контролю. Подібним чином, концентрації диєнових і полієнових жирних кислот суттєво знижуються в гостру фазу, проте характеризуються більш швидким відновленням, досягаючи контрольного рівня на 15

(диснові жирні кислоти) і на 11 (полієнові жирні кислоти) добу експерименту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Rendon, A. and Schäkel, K. (2019). Psoriasis pathogenesis and treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, [online] Volume 20(6), 1475. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms20061475> [Accessed 10 Jan. 2026].
2. Ranzinger, D. and Eyerich, K. (2025). Disease modification in psoriasis: future prospects for long-term remission. *American Journal of Clinical Dermatology*, [online] Volume 26(4), pp. 477–486. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40257-025-00949-5> [Accessed 10 Jan. 2026].
3. Yao, L., Wang, X., Lu, D. and Tian, S. (2025). Causal effect of plasma fatty acid profiles on psoriasis risk: genetic evidence from a mendelian randomization study. *Psoriasis (Auckland, N.Z.)*, [online] Volume 15, pp. 389–399. Available at: <https://doi.org/10.2147/PTT.S538518> [Accessed 10 Jan. 2026].
4. Jerab, D., Blangero, F., da Costa, P., Alves, J., Kefi, R., Jamoussi, H., Morio, B. and Eljaafari, A. (2025). Beneficial effects of omega-3 fatty acids on obesity and related metabolic and chronic inflammatory diseases. *Nutrients*, [online] Volume 17(7), 1253. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu17071253> [Accessed 10 Jan. 2026].
5. Gao, Y., Lu, J., Bao, X., Yi, X., Peng, C., Chen, W., Zhen, T., Shi, Y., Xing, K., Zhu, S. and Ding, Y. (2021). Inhibition of phospholipases suppresses progression of psoriasis through modulation of inflammation. *Experimental Biology and Medicine*, [online] Volume 246(11), pp. 1253–1262. Available at: <https://doi.org/10.1177/1535370221993424> [Accessed 10 Jan. 2026].
6. Yamazaki, F. (2021). Psoriasis: comorbidities. *Journal of Dermatology*, [online] Volume 48(6), pp. 732–740. Available at: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15840> [Accessed 10 Jan. 2026].
7. Dhabale, A. and Nagpure, S. (2022). Types of psoriasis and their effects on the immune system. *Cureus*, [online] Volume 14(9), e29536. Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.29536> [Accessed 10 Jan. 2026].

8. Hawkes, J., Chan, T. and Krueger, J. (2017). Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, [online] Volume 140(3), pp. 645–653. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.004> [Accessed 11 Jan. 2026].
9. Fuentes-Duculan, J., Bonifacio, K., Hawkes, J., Kunjravia, N., Cueto, I., Li, X., Gonzalez, J., Garcet, S. and Krueger, J. (2017). Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes. *Experimental Dermatology*, [online] Volume 26(11), pp. 1075–1082. Available at: <https://doi.org/10.1111/exd.13378> [Accessed 10 Jan. 2026].
10. Arakawa, A., Siewert, K., Stöhr, J., Besgen, P., Kim, S., Rühl, G., Nickel, J., Vollmer, S., Thomas, P., Krebs, S., Pinkert, S., Spannagl, M., Held, K., Kammerbauer, C., Besch, R., Dornmair, K. and Prinz, J. (2015). Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *Journal of Experimental Medicine*, [online] Volume 212(13), pp. 2203–2212. Available at: <https://doi.org/10.1084/jem.20151093> [Accessed 10 Jan. 2026].
11. Glassman, C., Mathiharan, Y., Jude, K., Su, L., Panova, O., Lupardus, P., Spangler, J., Ely, L., Thomas, C., Skinnotis, G. and Garcia, K. (2021). Structural basis for IL-12 and IL-23 receptor sharing reveals a gateway for shaping actions on T versus NK cells. *Cell*, [online] Volume 184(4), pp. 983–999.e24. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.018> [Accessed 10 Jan. 2026].
12. Kopp, T., Riedl, E., Bangert, C., Bowman, E., Greisenegger, E., Kittler, H., Blumenschein, W., McClanahan, T., Marbury, T., Zachariae, C., Xu, D., Hou, X., Mehta, A., Zandvliet, A., Montgomery, D., van Aarle, F. and Khalilieh, S. (2015). Clinical improvement in psoriasis with specific targeting of interleukin-23. *Nature*, [online] Volume 521(7551), pp. 222–226. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature14175> [Accessed 10 Jan. 2026].

13. Zhang, F., Meng, G. and Strober, W. (2008). Interactions among the transcription factors Runx1, ROR γ t and Foxp3 regulate the differentiation of interleukin-17-producing T cells. *Nature Immunology*, [online] Volume 9(11), pp. 1297–1306. Available at: <https://doi.org/10.1038/ni.1663> [Accessed 10 Jan. 2026].
14. Furue, K., Ito, T., Tsuji, G., Nakahara, T. and Furue, M. (2020). The CCL20 and CCR6 axis in psoriasis. *Scandinavian Journal of Immunology*, [online] Volume 91(3), p. e12846. Available at: <https://doi.org/10.1111/sji.12846> [Accessed 11 Jan. 2026].
15. Sieminska, I., Pieniawska, M. and Grzywa, T. (2024). The immunology of psoriasis-current concepts in pathogenesis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, [online] Volume 66(2), pp. 164–191. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12016-024-08991-7> [Accessed 11 Jan. 2026].
16. Matsuzaki, G. and Umemura, M. (2018). Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s. *Microbiology and Immunology*, [online] Volume 62(1), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12560> [Accessed 10 Jan. 2026].
17. Sawada, Y., Honda, T., Nakamizo, S., Otsuka, A., Ogawa, N., Kobayashi, Y., Nakamura, M. and Kabashima, K. (2018). Resolvin E1 attenuates murine psoriatic dermatitis. *Scientific Reports*, [online] Volume 8(1), 11873. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30373-1> [Accessed 10 Jan. 2026].
18. Oner, F., Alvarez, C., Yaghmoor, W., Stephens, D., Hasturk, H., Firatli, E. and Kantarci, A. (2021). Resolvin E1 regulates Th17 function and T cell activation. *Frontiers in Immunology*, [online] Volume 12, p. 637983. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.637983> [Accessed 11 Jan. 2026].
19. Nickoloff, B., Kunkel, S., Burdick, M. and Strieter, R. (1995). Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras.

- Validation of a new animal model. *The American Journal of Pathology*, [online] Volume 146(3), pp. 580–588. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1869187/> [Accessed 10 Jan. 2026].
20. Zenz, R., Eferl, R., Kenner, L., Florin, L., Hummerich, L., Mehic, D., Scheuch, H., Angel, P., Tschachler, E. and Wagner, E. (2005). Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature*, [online] Volume 437(7057), pp. 369–375. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature03963> [Accessed 10 Jan. 2026].
21. Yoon, J., Leyva-Castillo, J., Wang, G., Galand, C., Oyoshi, M., Kumar, L., Hoff, S., He, R., Chervonsky, A., Oppenheim, J., Kuchroo, V., van den Brink, M., De Waal Malefyt, R., Tessier, P., Fuhlbrigge, R., Rosenstiel, P., Terhorst, C., Murphy, G. and Geha, R. (2016). IL-23 induced in keratinocytes by endogenous TLR4 ligands polarizes dendritic cells to drive IL-22 responses to skin immunization. *The Journal of Experimental Medicine*, [online] Volume 213(10), pp. 2147–2166. Available at: <https://doi.org/10.1084/jem.20150376> [Accessed 10 Jan. 2026].
22. Dainichi, T., Matsumoto, R., Sakurai, K. and Kabashima, K. (2024). Necessary and sufficient factors of keratinocytes in psoriatic dermatitis. *Frontiers in Immunology*, [online] Volume 15, 1326219. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1326219> [Accessed 10 Jan. 2026].
23. Cheung, K., Jarrett, R., Subramaniam, S., Salimi, M., Gutowska-Owsiak, D., Chen, Y., Hardman, C., Xue, L., Cerundolo, V. and Ogg, G. (2016). Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a. *Journal of Experimental Medicine*, [online] Volume 213(11), pp. 2399–2412. Available at: <https://doi.org/10.1084/jem.20160258> [Accessed 10 Jan. 2026].
24. Shao, S., Chen, J., Swindell, W., Tsoi, L., Xing, X., Ma, F., Uppala, R., Sarkar, M., Plazyo, O., Billi, A., Wasikowski, R., Smith, K., Honore, P., Scott, V., Maverakis, E., Kahlenberg, J., Wang, G., Ward, N., Harms, P. and

- Gudjonsson, J. (2021). Phospholipase A2 enzymes represent a shared pathogenic pathway in psoriasis and pityriasis rubra pilaris. *JCI Insight*, [online] Volume 6(20), e151911. Available at: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.151911> [Accessed 10 Jan. 2026].
25. Miao, H., Guan, X., Li, L., Wang, L. and Luo, Y. (2025). Unsaturated fatty acid metabolic reprogramming in psoriatic skin drives inflammation and predicts response to biologic therapy. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, [online] Volume 18, pp. 3497–3509. Available at: <https://doi.org/10.2147/CCID.S569278> [Accessed 10 Jan. 2026].
26. da Fonseca Cardoso, L., da Silva Ferreira, N., de Araripe Lopes Correa, M., Alves da Silva, S. and Alves, L. (2024). Software for animal randomization: A tool for increasing the reproducibility of science. *Laboratory Animals*, [online] Volume 58(2), pp. 164–169. Available at: <https://doi.org/10.1177/00236772231194957> [Accessed 10 Jan. 2026].
27. van der Fits, L., Mourits, S., Voerman, J., Kant, M., Boon, L., Laman, J., Cornelissen, F., Mus, A., Florencia, E., Prens, E. and Lubberts, E. (2009). Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *Journal of Immunology*, [online] Volume 182(9), pp. 5836–5845. Available at: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0802999> [Accessed 10 Jan. 2026].
28. Parmar, K., Jagtap, C., Katore, N., Dhobi, M. and Prasad, S. (2022). Development of a psoriatic-like skin inflammation rat model using imiquimod as an inducing agent. *Indian Journal of Pharmacology*, [online] Volume 53(2), pp. 125–131. Available at: https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_506_19 [Accessed 10 Jan. 2026].
29. Brosnan, R., Eger, E., Laster, M. and Sonner, J. (2007). Anesthetic properties of carbon dioxide in the rat. *Anesthesia & Analgesia*, [online] Volume 105(1), pp. 103–106. Available at: <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000265556.69089.78> [Accessed 10 Jan. 2026].

30. Bligh, E. and Dyer, W. (1959). A rapid method of total lipid extraction and purification. *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology*, 37(8), pp. 911–917.
31. Palmer, F. (1971). The extraction of acidic phospholipids in organic solvent mixtures containing water. *Biochimica et Biophysica Acta*, 231(1), pp. 134–144.
32. Carreau, J. and Dubacq, J. (1978). Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts. *Journal of chromatography A*, 151(3), pp. 384–390.
33. Baek, J., Byamba, D., Wu, W., Kim, T. and Lee, M. (2012). Assessment of an imiquimod-induced psoriatic mouse model in relation to oxidative stress. *Archives of Dermatological Research*, [online] Volume 304(9), pp. 699–706. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00403-012-1272-y> [Accessed 22 Feb. 2026].
34. Papp, K., Lebwohl, M., Kircik, L., Pariser, D., Strober, B., Krueger, G., Berk, D., Navale, L. and Higham, R. (2021). The proposed PASI-HD provides more precise assessment of plaque psoriasis severity in anatomical regions with a low area score. *Dermatology and Therapy*, [online] Volume 11(4), pp. 1079–1083. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00572-2> [Accessed 22 Feb. 2026].
35. Zecevic-Pasic, L., Džananovic, N., Gojak, R., Tihic-Kapidzic, S., Hasanefendic, B., Begovic, E. and Fazlagic, A. (2023). Psoriasis area and severity index (PASI) objectivisation by flow cytometry analysis of major lymphocytes subsets. *Acta Informatica Medica*, [online] Volume 31(3), pp. 206–210. Available at: <https://doi.org/10.5455/aim.2023.31.206-210> [Accessed 22 Feb. 2026].
36. Swindell, W., Johnston, A., Carbajal, S., Han, G., Wohn, C., Lu, J., Xing, X., Nair, R., Voorhees, J., Elder, J., Wang, X., Sano, S., Prens, E., DiGiovanni, J., Pittelkow, M., Ward, N. and Gudjonsson, J. (2011). Genome-wide expression profiling of five mouse models identifies

- similarities and differences with human psoriasis. *PLoS ONE*, [online] Volume 6(4), p. e18266. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018266> [Accessed 22 Feb. 2026].
37. Jabeen, M., Boisgard, A., Danoy, A., El Kholti, N., Salvi, J., Boulieu, R., Fromy, B., Verrier, B. and Lamrayah, M. (2020). Advanced characterization of imiquimod-induced psoriasis-like mouse model. *Pharmaceutics*, [online] Volume 12(9), p. 789. Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090789> [Accessed 22 Feb. 2026].
38. Fenix, K., Wijesundara, D., Cowin, A., Grubor-Bauk, B. and Kopecki, Z. (2020). Immunological memory in imiquimod-induced murine model of psoriasiform dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, [online] Volume 21(19), p. 7228. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms21197228> [Accessed 22 Feb. 2026].
39. Chen, X., Zheng, Y., Man, X. and Li, W. (2025). Tissue-resident memory T cells and their function in skin diseases. *Chinese Medical Journal*, [online] Volume 138(10), pp. 1175–1183. Available at: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003499> [Accessed 22 Feb. 2026].
40. Chen, L., Chen, H., Guo, S., Chen, Z., Yang, H., Liu, Y., Chen, X., Chen, X., Du, T., Long, X., Zhao, J., Guo, M., Lao, T., Huang, D., Wang, L., Chen, J. and Liu, C. (2023). Psoriasis comorbid with atherosclerosis meets in lipid metabolism. *Frontiers in Pharmacology*, [online] Volume 14, p. 1308965. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1308965> [Accessed 11 Jan. 2026].
41. Nemcova, B., Rozikova, V., Komprda, T., Ruttkay-Nedecky, B. and Sladek, Z. (2014). Effect of dietary fatty acid composition on plasma lipid levels in rats. In: *MendelNet 2014 Conference*. Brno, 19-20 November 2014, pp. 423–428.
42. Biernacki, M. and Skrzydlewska, E. (2025). Metabolic pathways of eicosanoids-derivatives of arachidonic acid and their significance in skin. *Cellular & Molecular Biology Letters*, [online] Volume 30(1), p. 7.

- Available at: <https://doi.org/10.1186/s11658-025-00685-y> [Accessed 24 Feb. 2026].
43. O'Neill, L., Kishton, R. and Rathmell, J. (2016). A guide to immunometabolism for immunologists. *Nature Reviews Immunology*, [online] Volume 16(9), pp. 553–565. Available at: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.70> [Accessed 25 Feb. 2026].
44. Liu, P., Hou, G., Kuang, Y., Li, L., Chen, C., Yan, B., Zhu, W., Li, J., Chen, M., Su, J., Lin, L., Chen, X. and Peng, C. (2023). Lipidomic profiling reveals metabolic signatures in psoriatic skin lesions. *Clinical Immunology*, [online] Volume 246, p. 109212. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109212> [Accessed 25 Feb. 2026].
45. Zeng, C., Wen, B., Hou, G., Lei, L., Mei, Z., Jia, X., Chen, X., Zhu, W., Li, J., Kuang, Y., Zeng, W., Su, J., Liu, S., Peng, C. and Chen, X. (2017). Lipidomics profiling reveals the role of glycerophospholipid metabolism in psoriasis. *Gigascience*, [online] Volume 6(10), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.1093/gigascience/gix087> [Accessed 26 Feb. 2026].
46. Czumaj, A. and Śledziński, T. (2020). Biological role of unsaturated fatty acid desaturases in health and disease. *Nutrients*, [online] Volume 12(2), p. 356. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12020356> [Accessed 25 Feb. 2026].
47. Perretti, M. and Montero-Melendez, T. (2025). Resolution pharmacology: state-of-the-art and therapeutic landscape. *Pharmacological Research*, [online] Volume 77(6), p. 100097. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pharmr.2025.100097> [Accessed 26 Feb. 2026].