

Роль омега ПНЖК в комплексной профилактике и лечении некоторых заболеваний кожи

Е. В. Прокопенко³, С. В. Орлова^{1,2}, Е. А. Никитина^{1,2}, А. Н. Водолазкая⁴,
Н. В. Балашова¹, Ю. А. Пигарева⁵

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

³ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

⁴ Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва, Россия

⁵ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. В. Виноградова Департамента здравоохранения Москвы», Россия

РЕЗЮМЕ

Растущее количество данных о питании показывает, что мы действительно «то, что мы едим», и содержание жирных кислот в нашем рационе имеет далеко идущие физиологические последствия, многие из которых мы только начинаем понимать. Разнообразие жирных кислот присутствует в рационе человека, в кровотоке человека, а также в клетках и тканях человека. Жирные кислоты являются источниками энергии и составляющими мембран. Они обладают биологической активностью, которая влияет на клеточный и тканевой метаболизм, функцию и реакцию, на гормональные и другие сигналы. Благодаря этим эффектам жирные кислоты влияют на здоровье, самочувствие и риски заболеваний. Хотя традиционно наибольший интерес к влиянию жирных кислот на здоровье связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими заболеваниями, такими как диабет 2 типа, воспалительными заболеваниями, нарушениями репродуктивной и нейрокогнитивной функций человека, теперь очевидно, что жирные кислоты влияют и на ряд других заболеваний, в том числе заболеваний кожи, включая атопический дерматит, псориаз, розацеа, акне.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полиненасыщенные жирные кислоты, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, гамма-линоленовая кислота, заболевания кожи, атопический дерматит, псориаз, розацеа, акне.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

The role of omega PUFAs in the complex prevention and treatment of certain skin diseases

E. V. Prokopenko³, S. V. Orlova^{1,2}, E. A. Nikitina^{1,2}, A. N. Vodolazkaya⁴,
N. V. Balashova¹, Yu. A. Pigareva⁵

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Child Psychoneurology, Moscow Department of Health, Russia

³ "INVITRO" Limited Liability Company, Moscow, Russia

⁴ Austrian clinic for micronutrient therapy Biogena, Moscow, Russia

⁵ City Clinical Hospital n.a. V. V. Vinogradov, Moscow, Russia

SUMMARY

A growing body of nutritional evidence shows that we are indeed «what we eat» and the fatty acid content of our diet has far-reaching physiological implications, many of which we are only just beginning to understand. A variety of fatty acids are present in the human diet, in the human bloodstream, and in human cells and tissues. Fatty acids are energy sources and components of membranes. They have biological activities that affect cellular and tissue metabolism, function and response, hormonal and other signals. Through these effects, fatty acids affect health, well-being, and disease risk. While the health effects of fatty acids have traditionally been of greatest interest in cardiovascular disease, metabolic diseases such as diabetes, inflammatory diseases, and reproductive and neurocognitive disorders, it is now clear that fatty acids are also involved in a number of other diseases, including skin diseases, atopic dermatitis, psoriasis, rosacea, acne.

KEYWORDS: polyunsaturated fatty acids, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, gamma-linolenic acid, skin diseases, atopic dermatitis, psoriasis, rosacea, acne.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The publication was made with the support of the RUDN University Strategic Academic Leadership Program.

Введение

Структурное разнообразие, выраженное насыщенными, мононенасыщенными и полиненасыщенными жирными кислотами, способно обеспечить палитру механизмов для тонкой настройки свойств текучести и проницаемости мембраны, а также для функциони-

рования рецепторов и каналов. Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) включают несколько двойных связей, в то время как мононенасыщенные жирные кислоты (МНЖК) имеют одну двойную связь. Действительно, функциональность клеточной мембраны сильно коррелирует с балансом, достигаемым

определенным количеством и качеством жирных кислот, чтобы обеспечить физиологические реакции и избежать патологического отклонения [1].

Различное потребление ПНЖК приводит к разным уровням ПНЖК в фосфолипидах клеточных мембран, откуда они воздействуют на функции клеток и реакцию клеток и тканей на сигналы. ЖК являются неотъемлемым компонентом фосфолипидов клеточных мембран, выполняя специфическую функциональную, метаболическую и сигнальную роль. Различные клетки имеют различный состав ЖК [2]. ПНЖК могут действовать как антиоксиданты, регулируя антиоксидантный сигнальный путь, и могут модулировать воспалительные процессы [3, 4].

Рядом *противовоспалительных эффектов* обладают две основные омега-3 ПНЖК: эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) ЖК [5–7]. В первую очередь ЭПК и ДГК снижают выработку эйкозаноидов, полученных из арахидоновой кислоты (АК – омега-6 ПНЖК). Они делают это отчасти за счет конкуренции с АК за включение в фосфолипиды клеточных мембран (т.е. ЭПК и ДГК приводят к снижению количества АК в клеточных мембранах), отчасти за счет уменьшения высвобождения АК из мембран, отчасти за счет ингибирования действия ферментов циклооксигеназы ЦОГ-2 и липоксигеназы 5-ЛОГ на АК, и частично конкурируя с АК за метаболизм ферментами ЦОГ и ЛОГ [5]. Интервенционные исследования показали, что повышенное потребление ЭПК + ДГК приводит к увеличению концентрации ЭПК и ДГК в мембранах клеток, участвующих в воспалении. Это увеличение содержания омега-3 ПНЖК, связанное со снижением продукции эйкозаноидов, полученных из АК, связано со снижением уровней других воспалительных маркеров, включая различные цитокины и хемокины, белки острой фазы и молекулы адгезии. Например, ряд исследований показывают обратную связь между статусом ЭПК и ДГК (например, индекс омега-3, который представляет собой сумму ЭПК плюс ДГК в эритроцитах) и маркерами воспаления в крови, такими как С-реактивный белок, цитокины, такие как ИЛ-6, и молекулы адгезии, такие как растворимая молекула межклеточной адгезии 1 [8–10]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований с ЭПК и ДГК подтверждает снижение концентрации С-реактивного белка и некоторых цитокинов [11–13].

Противовоспалительные эффекты ЭПК и ДГК включают также снижение активации провоспалительного фактора транскрипции ядерного фактора каппа-легкой цепи активированных В-клеток (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – *NFκB*) в ответ на воспалительные стимулы в результате ингибирования фосфорилирования ингибиторной субъединицы *NFκB* [14, 15]. Некоторые исследования связывают этот эффект с мембраноопосредованным действием ЭПК и ДГК, которые ингибируют ранние стадии воспалительной сигнализации [16]. Эти действия требуют включения ЭПК и ДГК в фосфолипиды клеточной

мембраны. Однако оказывается, что ЭПК и ДГК также могут воздействовать непосредственно на воспалительные клетки через мембранные рецепторы, уменьшая воспалительные реакции. GPR 120 представляет собой рецептор, связанный с G-белком плазматической мембраны (также называемый рецептором свободных ЖК 4), который способен связывать ЖК с длинной цепью, особенно ДГК [17–20].

ЭПК и ДГК также признаны предшественниками для синтеза новых специализированных медиаторов разрешения (specialized pro-resolving mediators – SPMs). SPMs включают резолвины, протектины и марезины [21–23]. *Резолвины* синтезируются как из ЭПК, так и из ДГК, тогда как марезины и протектины синтезируются из ДГК. В этих путях используются ферменты, участвующие в путях синтеза эйкозаноидов. Как следует из их названия, SPMs активируют разрешение воспаления. Следовательно, недостаток омега-3 ЖК, особенно ЭПК и ДГК, может не способствовать разрешению воспаления и, по сути, способствовать патогенезу различных заболеваний, в которые вовлечено воспаление. Резолвин E 1 (RvE 1; 5S,12R,18R-тригидрокси-эйкозапентаеновая кислота) [24, 25]. RvE1 значительно снижает кожное воспаление в моделях сложных заболеваний [26, 27]. При потреблении типичной западной диеты, содержащей избыточное количество омега-6 ЖК, SPMs могут быть синтезированы недостаточно. Ибо, когда способность фермента к удлинению цепи насыщена омега-6 ЖК, не хватает субстрата (длинноцепочечные омега-3 ЖК) для синтеза протектинов и резолвинов [27–29]. Резолвины регулируют миграцию нейтрофилов как у животных, так и у людей, что может быть одним из основных противовоспалительных эффектов омега-3 ЖК при псориазе [30].

Омега-3 ЖК играют важную роль в качестве антиоксидантов и регулируют антиоксидантные сигнальные пути. Митохондриальные мембраны имеют высокое содержание ДГК, и исследования показывают, что ДГК имеет решающее значение для синтеза аденозинтрифосфата путем окислительного фосфорилирования. Сообщается, что ДГК снижает митохондриальный окислительный стресс и активность цитохром-С-оксидазы, одновременно повышая активность марганец-зависимой супероксиддисмутазы [4]. В результате окислительного стресса могут быть повреждены многие клеточные структуры, включая мембраны, белки, липиды, липопротеины и ДНК. Воспаление и окислительный стресс взаимосвязаны: окислительный стресс может активировать воспалительные сигнальные пути, тогда как воспаление вызывает окислительный стресс.

Роль ЖК, полученных в результате биосинтеза, и пищевых жиров как фундаментальных элементов тонкой регуляции свойств мембран, известна уже несколько десятилетий. С этой точки зрения важна не только отдельная ЖК или семейство, но и совокупность ЖК, которая унитарно образует мембранные фосфолипиды, поскольку она достигает структурного и функционального баланса, отражая метаболические, экологические

гические и диетические влияния. Этот «целостный» взгляд на мембраны исходит из междисциплинарных исследований в области биофизики липидов, биологии и биохимии, которые прекрасно резюмируются определением мембран как «метаболических кардиостимуляторов» [31]. В большинстве рационов ПНЖК в наибольшем количестве представлены линолевой кислотой (ЛК – омега-6 ЖК) и α -линоленовой кислотой (АЛК – омега-3 ЖК). ЛК и АЛК не синтезируются у животных и человека и поэтому считаются незаменимыми ЖК. ЛК и АЛК синтезируются в растениях, встречаются в больших количествах в продуктах растительного происхождения. Например, многие семена, орехи и растительные масла богаты ЛК; к ним относятся семена сафлора, подсолнечника и тыквы; грецкие орехи; кукурузное, подсолнечное, сафлоровое и соевое масла. Семена тыквы, грецкие орехи и соевое масло также являются хорошими источниками АЛК, как и семена льна и льняное масло. Считается, что для нормального роста и развития требуется 1–2 % суточного потребления энергии в виде ЛК.

ЛК играет особую и уникальную роль в структурной целостности кожи и в барьерной функции, поскольку она является важным компонентом керамидов [32].

Церамиды представляют собой связанные амидом жирные кислоты, содержащие длинноцепочечный аминспирт, называемый сфингоидным основанием. Церамиды являются основным липидным компонентом в роговом слое, на долю которых приходится 30–40 % липидов по массе, в то время как в других тканях церамиды являются второстепенным липидным компонентом, содержащим менее 10 % холестерина или фосфолипидов [33, 34].

Белки ороговевшей оболочки составляют около 7–10 % массы эпидермиса. Ороговевшая клеточная оболочка представляет собой прочную белково-липидную полимерную структуру, формирующуюся непосредственно под цитоплазматической мембраной и впоследствии располагающуюся снаружи корнеоцитов. Связанная с корнеоцитами липидная оболочка представляет собой структуру, подобную плазматической мембране, которая заменяет ее на внешней поверхности корнеоцитов млекопитающих. Инволюкрин, энвоплакин и периплакин служат субстратами для ковалентного связывания ω -гидроксицерамидов с N-ацилами ЖК с очень длинной цепью посредством сложноэфирной связи. Они не только обеспечивают покрытие клетки, но также взаимодействуют с межклеточными липидными пластинками [35, 36].

Таким образом, эпидермис состоит из клеток и богатого липидами внеклеточного матрикса (50 % церамидов, 25 % холестерина и 15 % свободных ЖК) [37]. *Гармоничное равновесие всех видов эпидермальных липидов является предпосылкой для правильной функции эпидермального барьера.* Внеклеточный матрикс образует барьер проницаемости рогового слоя, текучесть которого зависит от содержания ЛК, и другие ЖК, по-видимому, не могут заменить ЛК в этой роли.

Из-за недостатка необходимых ферментов кожа имеет ограниченное превращение ЛК в АК [38].

ЖК могут быть доставлены в эпидермис за счет клеточного поглощения через рецепторы липопротеинов, и впоследствии они могут защищать функцию и внешний вид кожи и модулировать воспалительную реакцию [39, 40]. Эпидермис может синтезировать мононенасыщенные и насыщенные ЖК, в отличие от ПНЖК. Образование ПНЖК в коже минимально из-за отсутствия ферментов – десатураз ЖК $\Delta 5$ - и $\Delta 6$ -FADS (fatty acid desaturase). Эти ферменты имеют решающее значение в каскаде синтеза, который приводит к биосинтезу модуляторов воспаления, эйкозаноидов и других аутокоидов. Помимо того, что они недостаточны, они чувствительны к внешним воздействиям. А именно трансжиры, такие как обезжиренная и богатая глюкозой диета, алкоголь, кортикостероиды, гипoinsулинемия, гипотиреоз, возраст, курение, дефицит витамина В6 и цинка, снижают активность ферментов десатуразы. Эти факты приводят к низкой скорости конверсии АЛК и ЛК [41]. Были обнаружены белки, ответственные за транспорт пищевых ЖК и холестерина в роговой слой. Эти транспортные белки ЖК присутствуют в кератиноцитах [42, 43]. Кроме того, доказано, что они более селективны в отношении ПНЖК, чем МНЖК.

Кератиноциты нуждаются в большом количестве холестерина для барьерной функции кожной проницаемости. Холестерин является частью плазматической мембраны, а также частью межклеточных липидных ламелл в роговом слое. Хотя базальные клетки способны резорбировать холестерин из кровотока, большая часть холестерина в эпидермисе синтезируется *in situ* из ацетата [37]. Эпидермальные кератиноциты очень активны в синтезе холестерина и свободных ЖК. Стадия, ограничивающая скорость биосинтеза холестерина, катализируется гидроксиметилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) редуктазой. Синтез эпидермального холестерина регулируется этими ферментами и увеличивается во время восстановления барьера проницаемости [44].

Кожа обеспечивает барьер для регулирования потери воды и предотвращения высыхания – это барьер «внутри-снаружи». Также она обеспечивает барьер «снаружи-внутри» для защиты от механических, химических и микробных воздействий внешней среды.

Роль сальных липидов в барьерной функции рогового слоя и сухости кожи активно изучается. Сальные железы также транспортируют глицерин к поверхности кожи, что важно для гидратации рогового слоя [45, 46].

Известно, что ряд встречающихся в природе липидов, таких как жирные спирты, свободные ЖК и моноглицериды, проявляют мощную антимикробную активность в отношении оболочечных вирусов, грамположительных, грамотрицательных бактерий, кандид и грибов. В коже длинноцепочечные ЖК, как эпидермального, так и сального происхождения, ответственны за большую часть этой эндогенной антимикробной активности, проявляя высокую активность в отношении *S. aureus*, *S. pyogenes* и *C. Albicans*. При этом сапиеновая и лауриновая кис-

лоты, которые образуются в результате распада триглицеридов сальных желез, обладают наиболее сильными антибактериальными свойствами [47].

Барьер для патогенных микробов более разнообразен, чем барьер проницаемости. Начальный слой защиты состоит из отложенных на поверхности свободных ЖК и предварительно сформированных антимикробных пептидов, а также интактного рогового слоя, образующего физический барьер для проникновения микробов. Поверхность кожи является кислой, но механизмы, объясняющие ее кислотность, до сих пор не до конца понятны. Постулируется, что экзогенные пути (возникающие вне эпидермиса), такие как микробные метаболиты, свободные ЖК сально-волосяного происхождения и продукты экзокринных желез, такие как молочная кислота, способствуют закислению рогового слоя. Более того, исследования показали, что эндогенные пути также очень важны для подкисления рогового слоя. Образование свободных ЖК в результате гидролиза фосфолипидов, катализируемого секреторной фосфолипазой A₂, играет роль в подкислении рогового слоя. Ингибирование активности фосфолипазой A₂ увеличивает pH рогового слоя [48]. Низкий pH интактного рогового слоя также ограничивает рост патогенов, так, нормальный pH рогового слоя, равный 5,5, способствует росту доброкачественных бактерий, таких как *Staphylococcus epidermidis*, и подавляет рост патогенов, таких как *Staphylococcus aureus*. Кроме того, составляющие уровни некоторых антимикробных пептидов и некоторых амфифильных липидов, особенно сфингозина и свободных ЖК, уменьшают рост микробов, тем самым уменьшая инфекцию [49, 50].

К заболеваниям с нарушением барьера относятся воспалительные заболевания, например, *атопический дерматит (АД)*, себорейный дерматит, псориаз. Большинство воспалительных поражений кожи покрыты сухими чешуйками или чешуйчатыми корками из-за нарушения дифференцировки эпидермиса и рогового слоя с плохой водоудерживающей способностью. Воспалительные заболевания кожи могут быть вызваны как экзогенными, так и эндогенными причинами. При atopическом дерматите и псориазе остается спорным вопрос о том, следует ли за нарушением проницаемости барьера воспаление или воспаление приводит к изменениям эпидермиса, включая дисфункцию барьера. Подавляющее большинство сообщений о патогенезе atopического дерматита и тем более псориаза сосредоточено на первостепенной роли нарушений в иммунной системе [51]. Однако другие исследователи предложили патогенез «снаружи-внутри» для atopического дерматита и других воспалительных дерматозов с аномалиями барьера в качестве альтернативы предыдущей парадигме «внутри-снаружи» [52–55].

Интерес к использованию пищевых жиров для лечения кожных заболеваний отмечен историческим исследованием Берра в 1929 г. [56, 57]. Крысы, которые находились на диете, лишенной всего жира, испытывали задержку роста, репродуктивную дисфункцию и шелу-

шащиеся эритематозные высыпания на коже с повышенной трансэпидермальной потерей воды. Клинические проявления уменьшались при добавлении в рацион животных ЛК и АЛК. Точно так же один из исследователей этих ранних экспериментов обнаружил, что может избавиться от дерматита рук, потребляя эти ПНЖК. Первоначально называвшиеся витамином F, эти жиры вскоре стали известны как незаменимые ЖК. Эти оригинальные работы, а также другие ранние исследования подверглись критике, поскольку в них не проводилось различий между добавками омега-6 ЖК (ЛК) или омега-3 ЖК (АЛК). Хотя за последние 10 000 лет в рационе человека произошли серьезные изменения, наши гены изменились не так сильно. Поскольку люди естественным образом привыкли к пище, на которой они эволюционировали, неудивительно, что западные диеты с дефицитом омега-3 и богатыми омега-6 ЖК способствуют патогенезу многих хронических воспалительных заболеваний, в том числе кожных заболеваний. Поскольку вещи обычно более серые, чем просто черные или белые, мы не можем просто разделить ЖК омега-3 и омега-6 на «хорошие» и «плохие» омега, потому что существует множество научных и клинических доказательств преимуществ обоих классов ПНЖК.

Итак, ЛК и ее производные играют центральную роль в структуре и функции барьера проницаемости рогового слоя, дефекты которого наиболее заметны при АД. Производные АЛК могут модулировать иммунный ответ эпидермиса, влияя на Т-лимфоциты, воздействуя на Toll-подобные рецепторы (*Toll-like receptors (TLRs)*) и активируя каскады каспаз, которые влияют на многие воспалительные дерматозы, включая вульгарные угри, псориаз, АД, системную красную волчанку и рак кожи. TLR 2 считается классической молекулой врожденного иммунитета при розацеа, а сверхэкспрессия TLR 2 остается одним из основных патологических механизмов [58, 59]. Исследования показали, что ДГК и ЭПК демонстрируют преимущества в снижении воспалительных реакций при АД и псориазе за счет регуляции TLR 2 и TLR 4 [40, 60]. Многочисленные внешние триггеры, в том числе изменения температуры, ультрафиолетовое излучение (УФ), острая пища и микробы, могут активировать TLR 2, вызывая или усугубляя розацеа. Гиперактивация TLR 2 вызывает рекрутирование миелоидного дифференцировочного белка 88 (MyD88) и транскрипционного фактора, ядерного фактора каппа В (NF-κB), зависящих от транскрипционных процессов при розацеа [59, 61]. Потенциальный механизм омега-3 ПНЖК при лечении розацеа может быть связан с модуляцией TLR 2 и связанных с ним сигнальных/воспалительных белков. Изменение состава ЖК приводит к перестройке липидного рафта, что приводит к изменению экспрессии генов, связанных с передачей клеточных сигналов. Следовательно, омега-3 ПНЖК могут оказывать противовоспалительное действие на розацеа частично за счет изменения текучести мембран и модификации экспрессии TLR 2, а также последующей передачи сигналов [60].

Омега-3 являются лигандами для важного класса факторов транскрипции, рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (*peroxisome proliferator-activated receptors* (PPARs)), которые важны для метаболизма липидов, гомеостаза сахара и сенсibilизации инсулина, а также воспаления, иммунной регуляции и кожного барьера. ДГК, ЭПК и другие природные агонисты PPAR (такие как *цис*-9, *транс*-11 конъюгированная линолевая кислота (КЛК) и лютеолин, розмариновая кислота, биоханин А, содержащиеся в красном клевере) могут быть использованы в качестве противовоспалительных средств при АД. Эти вещества известны как «обратимые агонисты» PPAR- γ , и их активация рецептора зависит от более высоких концентраций. Например, КЛК эндогенно вырабатывается пробиотическими бактериями в толстой кишке из ЛК. Таким образом, терапевтический эффект пробиотиков при АД может быть результатом продукции КЛК [62–64]. PPAR играют важную роль у пациентов с псориазом, поскольку они проявляют антипролиферативные и иммуномодулирующие функции в коже [65]. В кератиноцитах человека экспрессия PPAR подтипов α и γ снижена, тогда как экспрессия подтипов β увеличена [66]. В моделях на животных активаторы этих рецепторов, такие как олеиновая кислота (ОК) и ЛК, ускоряют развитие кожного барьера и созревание рогового слоя [67]. Эти результаты были подтверждены улучшением состояния псориатических бляшек у пациентов, получавших троглитазон. Когда пиоглитазон, агонист PPAR- γ , оценивали у пациентов с псориатическим артритом, наблюдалось уменьшение припухлости суставов и снижение PASI (Psoriasis Area and Severity Index) на 38 %, а также нежелательные явления, такие как отек конечностей и увеличение массы тела [68]. Хотя системное введение показало успех, местное применение агонистов PPAR не было эффективным у пациентов с псориазом [40].

Гамма-линоленовая кислота (ГЛК) – одна из незаменимых ЖК семейства омега-6, составляет 7–14 % масла примулы вечерней и 16–26 % масла огуречника [69]. Фермент семейства элонгаз катализирует синтез из ГЛК дигомо-ГЛК (ДГЛК), которая затем превращается в АК с помощью дельта-5-десатуразы.

Нарушение барьерной функции кожи при АД также обусловлено снижением содержания липидов или нарушением липидного состава эпидермиса. В частности, было описано пониженное содержание общего количества и некоторых типов керамидов, снижение ковалентно связанных керамидов и снижение активности сфингомиелиназы. Также сообщалось о снижении секреции пластинчатых телец, состоящих преимущественно из липидов, с последующим погружением пластинчатых телец в корнеоциты [53, 70, 71].

В острой фазе АД доминирует воспалительный путь Th2 с повышенным выбросом интерлейкинов (ИЛ): –4, –5, –13 и –31 с последующей активацией тучных клеток и эозинофилов и продукцией специфических антител к иммуноглобулину Е. Изменение профиля

цитокинов сопровождается прогрессирование острого воспаления кожи в хроническое, включая переход от фенотипа Th2 к фенотипам Th1, Th22 и Th17 [72]. Поскольку окислительный стресс также задокументирован при воспалении при АД, Ferreri и соавт. изучили *цис-транс*-изомеризацию мембранных ненасыщенных липидов, катализируемую свободными радикалами при АД/экземном синдроме, и показали, что *транс*-ЖК могут возникать в результате изомеризации природных *цис*-липидов в условиях радикального стресса, придавая *транс*-ЖК роль в нарушении свойств мембран, но также роль маркеров клеточного стресса [73].

ПНЖК обладают многочисленными полезными эффектами для профилактического или терапевтического применения у пациентов с АД, такими как поддержание барьерной функции, созревание и дифференцировка рогового слоя, образование ламеллярных телец, ингибирование провоспалительных эйкозаноидов, ингибирование цитокинов, подавление, ингибирование дегрануляции тучных клеток и модуляцию других иммунных клеток [74–77]. Комбинированное назначение омега-6 ПНЖК (масла ЛК и ГЛК в качестве БАД) с длинноцепочечными омега-3 ПНЖК (особенно ЭПК и ДГК) может уменьшить воспалительные процессы в коже [38]. Существует несколько обоснований для комбинированных омега-3 ПНЖК и добавок, обогащенных ГЛК: омега-3 ПНЖК ингибируют превращение метаболита ГЛК (ДГЛК) в АК; эта комбинация ингибирует продукцию лейкотриенов, а также гены провоспалительных цитокинов; добавление омега-3 ПНЖК обогащает клетки и ткани ЭПК, ДПК и ДГК и их противовоспалительные метаболиты (эйкозаноиды и докозаноиды) [78]. Комбинации растительных масел, богатых омега-6 ГЛК (например, масло огуречника, масло примулы вечерней) и омега-3 ПНЖК АЛК, и стеарионовая кислота (СДК) (например, льняное масло), также значительно повышают уровень ДГЛК без увеличения уровня циркулирующей АК. Это подтверждает ранее сделанные выводы о том, что не только усиливается превращение ГЛК в ДГЛК, но и ингибируется дальнейшее превращение ДГЛК в АК при приеме комбинированных добавок омега-3 и омега-6. Одним из наиболее ценных масел является масло эхиума, извлеченное из семян *Echium plantagineum*, которое содержит большое количество ГЛК (19 %), а также АЛК (10 %) и СДК (13 %), которые при употреблении и дальнейшем метаболизме увеличивают концентрацию в плазме ЭПК, ДГК и ДГЛК без повышения уровня АК [79]. Это масло является хорошей альтернативой для людей, которые не переносят рыбий жир, или для вегетарианцев, так как обладает усиленным противовоспалительным действием омега-6 и омега-3 ПНЖК.

Foster и соавт. выявили 12 клинических испытаний местного или перорального применения масла огуречника для лечения АД и одно профилактическое исследование с сильно различающимися результатами и выводом о том, что добавление масла огуречника может быть полезным у некоторых пациентов с менее тяжелым течением

нием АД в качестве дополнительного лечения, но не может быть использовано в качестве монотерапии из-за отсутствия большего клинического эффекта, особенно у пациентов с более тяжелым течением АД [69]. В исследовании Koch С. и соавт. проверялся терапевтический эффект ДГК у взрослых пациентов с АД: восемь недель ежедневного приема 5,4 г ДГК приводило к заметному улучшению состояния кожи, повышению уровня омега-3 ЖК в плазме крови и улучшению соотношения омега-6/омега-3 [80].

Псориаз – системное воспалительное заболевание, поражающее 2–3 % населения, с хроническим воспалением кожи с многофакторным прогрессированием, при котором повышенный выброс провоспалительных цитокинов и хроническая активация иммунной системы вызывают поражение различных тканей и органов [81]. Это опосредованное Т-клетками заболевание, вызванное повышенным уровнем пораженных и циркулирующих воспалительных клеток Th17, Th22 и Th1, которые вырабатывают IL-17, IL-23, IL-22 и цитокины IFN- γ соответственно. В тканях больных псориазом, а также в мононуклеарных клетках периферической крови (МПК) обнаружена высокая экспрессия TLR, активация которых связана с устойчивостью к патогенным микроорганизмам, а также с обострением заболевания [82].

Этиология псориаза до сих пор полностью не изучена, признаны различные факторы риска, включая сильный генетический компонент и факторы риска окружающей среды, такие как диета, ожирение, лекарства, курение, травмы и стресс [83, 84]. У пациентов с псориазом может быть нарушен метаболизм липидов и аминокислот [85]. Псориаз редко встречается у африканцев, вероятно, отчасти из-за генетических факторов. Тем не менее пищевые привычки могут дать другое объяснение, так как диета в большинстве частей Африки богата ЛК, но низким содержанием других ПНЖК и рибофлавина [86]. У больных псориазом производные АЛК, ДГК и ЭПК могут модулировать эпидермальный иммунный ответ, влияя на Т-лимфоциты, воздействуя на TLR (TLR-2 и -4) и активируя каспазные каскады, которые оказывают влияние на различные воспалительные дерматозы [40]. Точно так же низкая распространенность псориаза у эскимосов объясняется высоким потреблением ЭПК из рыбы и морских млекопитающих. Однако даже при соблюдении западной диеты уровень АК в плазме у эскимосов намного ниже, чем у европейцев, тогда как уровень ДГЛК у эскимосов выше. Это, по-видимому, связано с генетической аномалией десатурации ЖК, поскольку они обнаруживаются даже при низком потреблении ЭПК [87].

Механизм действия биодобавок с рыбьим жиром при комплексном лечении псориаза основан на изменении липидного состава сыворотки, эпидермиса и мембран клеток крови [88]. Экзогенные добавки омега-3 ПНЖК включаются в клеточные мембраны, где они конкурируют с омега-6 ПНЖК в качестве субстратов для тех же путей 5-, 12- и 15-ЛОГ и ЦОГ. Метаболиты омега-3

ПНЖК являются гораздо менее мощными медиаторами воспаления, чем продукты деградации АК, и они участвуют в регуляции ИЛ-1 по принципу обратной связи. Омега-3 ПНЖК подавляют выработку провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО- α , которые, как известно, повышены у пациентов с псориазом [88–90].

В 2017 году Upala и соавт. опубликовали первый систематический обзор влияния вмешательства омега-3 ЖК на тяжесть псориаза [91].

На основании данных 12 соответствующих исследований результаты этого систематического обзора были неубедительными в отношении улучшения показателя *PASI*, эритемы, шелушения, зуда и инфильтрации. Из-за потенциального улучшения клиники псориаза, но противоречивых предыдущих результатов, Clark и соавт. [92] провели метаанализ для оценки эффективности омега-3 ЖК в качестве монотерапии при лечении пациентов с псориазом. Результаты показали, что биодобавка омега-3 ПНЖК в качестве монодиетотерапии вызвала значительное снижение показателя *PASI*, эритемы и шелушения. При анализе подгрупп более высокие дозы – >1800 мг/день и продолжительность <8 недель – были связаны с более благоприятными результатами. С другой стороны, добавление омега-3 ПНЖК не уменьшало зуд, шелушение и инфильтрацию. У пациентов, получавших фототерапию ультрафиолетом В (UVB), омега-3 ЖК продлевали положительные результаты терапии [93]. Дополнительными преимуществами приема омега-3 ПНЖК у пациентов с псориазом являются их возможные гиполипидемические эффекты и предотвращение развития ожирения и резистентности к инсулину [94]. БАД с омега-3 ПНЖК также могут уменьшить возможные побочные эффекты терапии циклоспорином – гипертонию и нефротоксичность, а также снизить уровень триглицеридов и холестерина в сыворотке, что может быть особенно полезно для пациентов, получающих длительную терапию ретиноидами. Ранее положительный эффект при псориазе показало масло примулы вечерней [95]. Что касается местного применения ЖК, местный увлажняющий крем с ЛК и керамидами был оценен в рандомизированном контрольном исследовании, и результаты показали, что он может облегчить течение псориаза и может быть полезен для лечения и профилактики псориаза [96].

Розацеа. Эффект омега-3 ЖК на розацеа остается неизвестным. Биологический процесс, регулируемый омега-3 ЖК, сильно перекрывается с биологическим процессом розацеа. Исследования показали, что у пациентов с розацеа на 7 % повышен риск развития деменции и на 25 % выше риск атопического дерматита. У женщин с розацеа риск развития атопического дерматита повышен на 28 %, а у мужчин – на 16 % [97]. Дисфункция кожного иммунитета и сосудистой системы давно признана основным патогенезом розацеа [98]. Различные исследования показывают, что Т-клетки, макрофаги, тучные клетки (ТК) и нейтрофилы вовлечены в розацеа [99]. Среди них ТК считаются важными врожденными иммунными клетками благодаря продукции

провоспалительных цитокинов и хемокинов [100]. Поскольку активация ТК доминирует в воспалительной реакции кожи, омега-3 ЖК могут уменьшать симптомы, связанные с розацеа, частично путем подавления активации ТК. Модулирующее действие омега-3 ПНЖК на активацию ТК также используется для лечения заболеваний, связанных с ТК, таких как аллергия или АД [101, 102].

Патогенез *розацеа* связывают также с повышенным уровнем антимикробного пептида LL37 [103]. Юн и др. показали, что активация инфламмосомы NLRP3 играет решающую роль в индуцированном LL37 воспалении кожи и патогенезе розацеа [104]. Было обнаружено, что истощение активации ТК существенно подавляет воспаление кожи, индуцированное LL37.

Воспаление является одним из важнейших патогенетических факторов и для *акне*. Поскольку никогда не было никаких сомнений относительно роли воспаления на поздних стадиях *акне*, согласующейся с возникновением воспалительных поражений, более поздние исследования показали, что воспалительный процесс является одним из самых ранних событий в патогенезе *акне* [105]. Последнее было подтверждено как повышенной инфильтрацией перифолликулярной и папиллярной дермы CD3+ и CD4+ Т-клетками в непораженной коже у пациентов с *акне*, так и эффективностью противовоспалительных средств, таких как местный бензоилпероксид, дапсон и антибиотики, в уменьшении невоспалительных поражений (например, комедоны) у пациентов с *акне* [106].

Acne vulgaris – хроническое воспалительное заболевание кожи, поражающее волосяные фолликулы. Патофизиология *акне* включает взаимодействие между четырьмя основными патогенными факторами, включая перепроизводство кожного сала, измененную фолликулярную кератинизацию, колонизацию фолликулов *Cutibacterium acnes* (ранее *Propionibacterium acnes*) и воспаление, которое затрагивает как врожденный, так и приобретенный иммунитет [107]. Кроме того, в патогенез *акне* вовлечено несколько дополнительных факторов, включая генетические факторы, нейроэндокринные механизмы и диету [108, 109].

Омега-3 ЖК, особенно ДГК, ингибируют димеризацию передачи сигналов TLR-1 и TLR-2 [110]. *C. acnes* увеличивает экспрессию TLR как на кератиноцитах, так и на макрофагах, что приводит к гиперпролиферации кератиноцитов и инициированию воспалительной реакции. ДГК и ЭПК, ингибируя активацию TLR-сигнальных путей, могут уменьшать воспалительную реакцию у пациентов с *акне*.

Несколько исследований показали, что омега-3 ЖК снижают уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в сыворотке и увеличивают связывающие белок-3 и инсулиноподобный фактор роста (ИФРСБ-3), тем самым предотвращая связывание ИФР-1 с его рецепторами на себоцитах и акроинфундибулярных кератиноцитах [111]. Рацион, богатый рафинированными углеводами, насыщенными жи-

рами, транс-ЖК, молоком и молочными продуктами, усиливает передачу сигналов ИФР-1 [107]. Передача сигналов ИФР-1 приводит к ингибированию FOXO1 (forkhead box class O1) и активации передачи сигналов mTORC 1. Ингибирование передачи сигналов FOXO1 приводит к дерепрессии всех значимых транскрипционных факторов сального липогенеза, включая андрогенный рецептор (AR), PPAR- γ , печеночный X-рецептор- α (LXR- α) и SREBP-1c. Примечательно, что омега-3 ПНЖК ингибируют SREBP-1c, который влияет на патогенез *акне* на нескольких уровнях: (1) стимулирует синтез триглицеридов кожного сала, что способствует росту *C. acnes*; (2) стимулирует синтез пальмитиновой кислоты, которая активирует TLR-2; (3) стимулирует активность $\Delta 6$ -ФАДС, который вместе с $\Delta 5$ -ФАДС является одним из ключевых ферментов синтеза ненасыщенных ЖК, АК и сапеновой кислоты; (4) стимулирует стеароил-КоА-десатуразу, которая катализирует превращение стеариновой кислоты в ОК, впоследствии индуцируя нарушение градиента Ca^{2+} кератиноцитов, что приводит к высвобождению ИЛ-1 α , цитокина, который способствует комедогенезу [112]. Упомянутая сапиеновая кислота становится новым маркером метаболизма ЖК [113, 114].

Jung, J.Y и соавт. провели рандомизированное двойное слепое проспективное исследование, в которое были включены 45 пациентов с *акне* легкой и средней степени тяжести. Пациенты были разделены на три группы, в том числе группу омега-3 ЖК (принимали 2000 мг ЭПК и ДГК в день), группу ГЛК (принимали масло огуречника, содержащее 400 мг ГЛК в день) и контрольную группу (не принимали и не получали какие-либо препараты). После 10 недель вмешательства как группа омега-3 ЖК, так и группа ГЛК показали значительное снижение среднего количества воспалительных и невоспалительных поражений *акне*. Не было существенной разницы между этими двумя группами в отношении среднего количества воспалительных или невоспалительных очагов *акне*. Гистологическая оценка показала уменьшение воспаления во всех группах лечения. Иммуногистохимический анализ выявил снижение экспрессии ИЛ-8 как в группе омега-3 ПНЖК, так и в группе ГЛК. Помимо своих провоспалительных свойств, ИЛ-8 способствует фолликулярной гиперкератинизации и эпидермальной гиперплазии. Исследователи пришли к выводу, что умеренные дозы омега-3 ЖК или ГЛК могут улучшить состояние угревой сыпи [115].

ГЛК может улучшать состояние при *акне* не только благодаря своим кератолитическим свойствам, но и благодаря противовоспалительной активности. Защитное действие ГЛК на кожный барьер и поддержание его гидратации продемонстрировано у больных *акне*, получавших лечение изотретиноином, препаратом, который является терапией первой линии при лечении тяжелых и рефрактерных форм *акне*. Из-за его себосупрессивной активности лечение изотретиноином связано с сухостью кожи и хейлитом практически у всех пациентов. Парк К. И. и др. оценили влияние добавок масла приму-

лы вечерней, содержащих ГЛК, на ксеротический хейлит у пациентов с акне с изотретиноином. В исследование были включены 40 пациентов с акне, которых лечили изотретиноином в суточных дозах от 0,25 до 0,4 мг/кг в течение восьми недель. Половина участников одновременно получали шесть капсул масла примулы вечерней по 450 мг три раза в день. Результаты показали более низкую трансэпидермальную потерю воды и более высокие значения корнеометрии губ в группе, получавшей масло примулы вечерней в дополнение к изотретиноину [116]. Кроме того, лечение изотретиноином часто связано с повышением уровня триглицеридов в сыворотке крови. Кришна и др. продемонстрировали, что добавление омега-3 ПНЖК стабилизировало ожидаемое повышение уровня триглицеридов у пациентов, получавших лечение изотретиноином и имевших ранее существовавшую гипертриглицеридемию [117].

В настоящее время ПНЖК являются желательными компонентами «особых масел», масел с особыми диетическими и функциональными свойствами, которые используются в качестве нутрицевтиков или космецевтиков. Благодаря лучшему пониманию их биологических и функциональных свойств, а также пользы для здоровья, ПНЖК, особенно омега-3 ЖК, имеют большое значение для системы здравоохранения из-за их потенциально-го применения в профилактике заболеваний, а также в лечении наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний, включая воспалительные заболевания кожи, такие как АД, псориаз, розацеа и акне.

Омега-6 ЖК, ГЛК, которая обычно потребляется в составе биодобавок, содержится в некоторых растительных маслах семян, таких как масло огуречника, черной смородины и масло примулы вечерней, АК получают из рациона, богатого субпродуктами, птицей и яйцами. В типичной западной диете соотношение омега-6/омега-3 составляет от 15/1 до 16,7/1, хотя рекомендуемое соотношение варьируется от 1:1 до 4:1. В растительной и животной пище большинство ПНЖК находятся в форме триацилглицеролов (ТАГ), фосфолипидов (ФЛ), диацилглицеролов (ДАГ) и эфиров холестерина (ХЭ). ФЛ являются наиболее биодоступными из-за их алифатических характеристик, которые приводят к лучшей диспергируемости в воде и большей восприимчивости [118]. Поэтому масла криля, полученные из антарктического криля (*Euphausia superba*), которые содержат омега-3 ЖК в форме ФЛ, становятся все более популяр-

ными в качестве добавок омега-3. В дополнение к биодобавкам теперь много новых традиционных продуктов питания и смесей для детского питания, обогащенных микроводорослями и рыбьей ДГК [119].

ЭПК и ДГК получают из рыбьего жира, такого как лосось, скумбрия, сардины, анчоусы, сельдь и радужная форель, а также водоросли [120, 121, 122]. Холодноводные морские (дикие) рыбы богаты омега-3 ЖК, поскольку большинство из них питаются фитопланктоном и зоопланктоном, богатым источником омега-3 ЖК. Морские микроводоросли являются первичными производителями ДГК, и концентрация ДГК продолжает увеличиваться в пищевой цепочке с этими микроводорослями в основе. Таксонами, синтезирующими ЭПК, являются диатомовые водоросли. Биомасса микроводорослей в основном используется на рынке здоровой пищи. Самый популярный способ потребления микроводорослей – это биологически активные добавки к пище в виде таблеток, капсул или порошка. Производство нутрицевтиков из микроводорослей представляется устойчивым перспективным способом обеспечения человека ПНЖК без рисков, сопутствующих источникам омега-3 ЖК из рыбы, – загрязнение пестицидами, тяжелыми металлами и др. опасными для здоровья человека веществами, специфические органолептические свойства, а также непоправимый ущерб морской экосистеме; и растений. В отличие от растений микроводоросли не конкурируют за пахотные земли и имеют гораздо более высокие темпы роста, а также содержат высокие уровни ЭПК и ДГК [123].

Таким образом, омега-3 и омега-6 ПНЖК в настоящее время являются востребованными компонентами масел с особыми диетическими и функциональными свойствами. Из-за значительных популяционных и индивидуальных генетических вариаций, влияющих на метаболизм ПНЖК и связанных с ними метаболитов, экспрессию генов и последующие воспалительные реакции, на данный момент нет строгих рекомендаций по стратегиям диеты и биологически активных добавок к пище для комплексных профилактики и лечения заболеваний кожи. Хорошо сбалансированное питание и дополнительные противовоспалительные биодобавки на основе ПНЖК должны целенаправленно поощряться для людей, нуждающихся в оптимизации лечения кожных заболеваний, но, что наиболее важно, для поддержания и улучшения общего состояния здоровья кожи.

Информация о компании Nature's Bounty

Nature's Bounty – профессиональный бренд, производящий нутриенты высокого качества на протяжении более 50 лет.

Nature's Bounty – это оптимально сбалансированные формулы, новейшие технологии производства и натуральные ингредиенты.

Все производственные мощности Nature's Bounty находятся в США и соответствуют международным стандартам GMP.

Вся продукция представлена исключительно в аптеках, что еще раз подтверждает приверженность бренда принципам высочайшего качества.

Официальный сайт компании

www.naturesbounty.ru



Рыбий жир 1400 мг

Омега-3 980 мг

- Высокое содержание Омега-3 ПНЖК в 1 капсуле – 980 мг (ЭПК 647 мг, ДГК 253 мг)
- Источник получения Омега-3 ПНЖК: хамса, сельдь, скумбрия, сардины
- Высокая степень отчистки от примесей тяжёлых металлов методом молекулярной дистилляции
- Разрешена к применению для беременных и кормящих женщин
- Специальное покрытие капсул для легкого проглатывания и предотвращения рыбного послевкуся



1 капсула содержит:

ЭПК (эйкозапентаеновая) 647 мг
ДГК (докозагексаеновая)..... 253 мг

Способ приема:

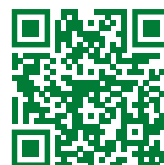
1 капсула в день во время еды.

☎ 8 (800) 100 19 71

🌐 naturesbounty.ru

📍 [naturesbountyru](https://www.instagram.com/naturesbountyru)

👤 [naturesbountyrussia](https://www.facebook.com/naturesbountyrussia)



Уполномоченными пунктами реализации продукции компании Nature's Bounty являются только аптеки

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Список литературы / References

- Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014 Dec;15(12):771–85. DOI: 10.1038/nrn3820
- Abboff SK, Elise PL, Atkins TA, Hulbert AJ. Fatty acid composition of membrane bilayers: importance of diet polyunsaturated fat balance. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012 May;1818(5):1309–17. DOI: 10.1016/j.bbamem.2012.01.011
- Sakai C, Ishida M, Ohba H, Yamashita H, Uchida H, Yoshizumi M, Ishida T. Fish oil omega-3 polyunsaturated fatty acids attenuate oxidative stress-induced DNA damage in vascular endothelial cells. *PLoS One.* 2017 Nov 9;12(11):e0187934. DOI: 10.1371/journal.pone.0187934
- Oppedisano F, Macri R, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Maiuolo J, Bosco F, Nucera S, Caterina Zito M, Guarneri L, Scarano F, Nicita C, Coppolella AR, Ruga S, Scicchitano M, Mallace R, Palma E, Mallace V. The Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of n-3 PUFAs: Their Role in Cardiovascular Protection. *Biomedicines.* 2020 Aug 25;8(9):306. DOI: 10.3390/biomedicines8090306
- Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015 Apr;1851(4):469–84. DOI: 10.1016/j.bbalip.2014.08.010
- Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem. Soc. Trans.* 2017 Oct 15;45(5):1105–1115. DOI: 10.1042/BSST20160474
- Giacobbe J, Benoiton B, Zunsain P, Pariente CM, Bosini A. The Anti-Inflammatory Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Metabolites in Pre-Clinical Models of Psychiatric, Neurodegenerative, and Neurological Disorders. *Front Psychiatry.* 2020 Feb 28;11:122. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00122
- Farzaneh-Far R, Harris WS, Garg S, Na B, Whoolley MA. Inverse association of erythrocyte n-3 fatty acid levels with inflammatory biomarkers in patients with stable coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *Atherosclerosis.* 2009 Aug;205(2):538–43. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.12.013
- Fontes JD, Rahman F, Lacey S, Larson MG, Vasan RS, Benjamin EJ, Harris WS, Robins SJ. Red blood cell fatty acids and biomarkers of inflammation: a cross-sectional study in a community-based cohort. *Atherosclerosis.* 2015 Jun;240(2):431–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.043
- Grenon SM, Conte MS, Nosova E, Alley H, Chong K, Harris WS, Vittinghoff E, Owens CD. Association between n-3 polyunsaturated fatty acid content of red blood cells and inflammatory biomarkers in patients with peripheral artery disease. *J. Vasc. Surg.* 2013 Nov;58(5):1283–90. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.05.024
- AbuMweis S, Jew S, Tayyem R, Agraib L. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid containing supplements modulate risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised placebo-control human clinical trials. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2018 Feb;31(1):67–84. DOI: 10.1111/jhn.12493
- Lin N, Shi JJ, Li YM, Zhang XY, Chen Y, Calder PC, Tang LJ. What is the impact of n-3 PUFAs on inflammation markers in Type 2 diabetic mellitus populations?: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2016 Aug 20;15:133. DOI: 10.1186/s12944-016-0303-7
- O'Mahoney LL, Matu J, Price OJ, Birch KM, Aijian RA, Farrar D, Tapp R, West DJ, Deighton K, Campbell MD. Omega-3 polyunsaturated fatty acids favourably modulate cardiometabolic biomarkers in type 2 diabetes: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018 Jul 7;17(1):98. DOI: 10.1186/s12933-018-0740-x
- Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *J. Biol. Chem.* 2001 May 18;276(20):16683–9. DOI: 10.1074/jbc.M011695200
- Weatherill AR, Lee JY, Zhao L, Lemay DG, Yoon HS, Hwang DH. Saturated and polyunsaturated fatty acids reciprocally modulate dendritic cell functions mediated through TLR4. *J. Immunol.* 2005 May 1;174(9):5390–7. DOI: 10.4049/jimmunol.174.9.5390
- Wong SW, Kwon MJ, Choi AM, Kim HP, Nakahira K, Hwang DH. Fatty acids modulate Toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner. *J. Biol. Chem.* 2009 Oct 2;284(40):27384–92. DOI: 10.1074/jbc.M109.04065
- Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, Li P, Lu WJ, Watkins SM, Olefsky JM. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell.* 2010 Sep 3;142(5):687–98. DOI: 10.1016/j.cell.2010.07.041
- Im DS, FFA4 (GPR120) as a fatty acid sensor involved in appetite control, insulin sensitivity and inflammation regulation. *Mol. Aspects Med.* 2018 Dec;64:92–108. DOI: 10.1016/j.mam.2017.09.001
- Fan R, Koehler K, Chung S. Adaptive thermogenesis by dietary n-3 polyunsaturated fatty acids: Emerging evidence and mechanisms. *Biochim Biophys Acta. Mol. Cell Biol. Lipids.* 2019 Jan;1864(1):59–70. DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.04.012
- Brown LH, Mutch DM. Mechanisms underlying N-3-PUFA regulation of white adipose tissue endocrine function. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2020 Jun;52:40–46. DOI: 10.1016/j.coph.2020.04.009
- López-Vicario C, Rius B, Alcaraz-Quijles J, García-Alonso V, Lopategi A, Titos E, Clària J. Pro-resolving mediators produced from EPA and DHA: Overview of the pathways involved and their mechanisms in metabolic syndrome and related liver diseases. *Eur. J. Pharmacol.* 2016 Aug 15;785:133–143. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.03.092
- Serhan CN, Levy BD. Resolins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J. Clin. Invest.* 2018 Jul 2;128(7):2657–2669. DOI: 10.1172/JCI97943
- Serhan CN. Discovery of specialized pro-resolving mediators marks the dawn of resolution physiology and pharmacology. *Mol. Aspects Med.* 2017 Dec;58:1–11. DOI: 10.1016/j.mam.2017.03.001
- Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, Moussignac RL. Resolins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammatory signals. *J. Exp. Med.* 2002 Oct 21;196(8):1025–37. DOI: 10.1084/jem.20020760
- Ohira T, Arita M, Omorik K, Recchiuti A, Van Dyke TE, Serhan CN. Resolvin E1 receptor activation signals phosphorylation and phagocytosis. *J. Biol. Chem.* 2010 Jan 29;285(5):3451–61. DOI: 10.1074/jbc.M109.044131
- Hasturk H, Kantarci A, Ohira T, Arita M, Ebrahimi N, Chiang N, Petasis NA, Levy BD, Serhan CN, Van Dyke TE. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *FASEB J.* 2006 Feb;20(2):401–3. DOI: 10.1096/fj.05-4724fe
- Ariel A, Serhan CN. Resolins and protectins in the termination program of acute inflammation. *Trends Immunol.* 2007 Apr;28(4):176–83. DOI: 10.1016/j.it.2007.02.007
- Serhan CN, Petasis NA. Resolins and protectins in inflammation resolution. *Chem. Rev.* 2011 Oct 12;111(10):5922–43. DOI: 10.1021/cr100396c
- Weylandt KH, Chiu CY, Gomalka B, Waechter SF, Wiedenmann B. Omega-3 fatty acids and their lipid mediators: towards an understanding of resolvin and protectin formation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2012 Mar;97(3–4):73–82. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2012.01.005
- Sawada Y, Honda T, Nakamizawa S, Otsuka A, Ogawa N, Kobayashi Y, Nakamura M, Kabashima K. Resolvin E1 attenuates murine psoriatic dermatitis. *Sci. Rep.* 2018 Aug 8;8(1):11873. DOI: 10.1038/s41598-018-30373-1
- Else PL, Hulbert AJ. Membranes as metabolic pacemakers. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2003 Aug;30(8):559–64. DOI: 10.1046/j.1440-1681.2003.03883.x
- Rabonnet M, Gorgas K, Sandhoff R. Ceramide synthesis in the epidermis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014 Mar;1841(3):422–34. DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.08.011
- Uchida Y, Hamanaka S. Stratum corneum ceramides: Function, origins, and therapeutic implications. In: *Skin Barrier*, edited by PM Elias, KR Feingold. New York, Taylor and Francis, 2006, p. 43.
- Bouwstra JA, Pilgrim K, Ponc M. Structure of the skin barrier. In: *Skin Barrier*, edited by PM Elias, KR Feingold. New York, Taylor and Francis, 2006, p. 65.
- Marekov LN, Steiner PM. Ceramides are bound to structural proteins of the human foreskin epidermal cornified cell envelope. *J. Biol. Chem.* 1998 Jul 10;273(28):17763–70. DOI: 10.1074/jbc.273.28.17763
- Swartzendruber DC, Wertz PW, Madison KC, Downing DT. Evidence that the corneocyte has a chemically bound lipid envelope. *J. Invest. Dermatol.* 1987 Jun;88(6):709–13. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12470383
- Wertz PW. Biochemistry of human stratum corneum lipids. In: *Skin Barrier*, edited by PM Elias, KR Feingold. New York, Taylor and Francis, 2006, pp. 33–42.
- Balić A, Vlastić D, Žužul K, Marinović B, Bukvić Mokos Z. Omega-3 Versus Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Jan 23;21(3):741. DOI: 10.3390/ijms21030741
- Feingold KR. The outer frontier: the importance of lipid metabolism in the skin. *J. Lipid Res.* 2009 Apr;50 Suppl(Suppl): S417–22. DOI: 10.1194/jlr.R800039-JLR200
- McCusker MM, Grant-Kels JM. Healing fats of the skin: the structural and immunologic roles of the omega-6 and omega-3 fatty acids. *Clin. Dermatol.* 2010 Jul-Aug;28(4):440–51. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2010.03.020
- Hamack K, Andersen G, Somoza V. Quantitation of alpha-linolenic acid elongation to eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid as affected by the ratio of n6/n3 fatty acids. *Nutr. Metab. (Lond).* 2009 Feb 19;6:8. DOI: 10.1186/1743-7075-6-8
- Akiyama M. The roles of ABCA12 in epidermal lipid barrier formation and keratinocyte differentiation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014 Mar;1841(3):435–40. DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.08.009
- Hovnanian A. Harlequin ichthyosis unmasked: a defect of lipid transport. *J. Clin. Invest.* 2005 Jul 1;115(7):1708–10. DOI: 10.1172/JCI25736
- Proksch E, Elias PM, Feingold KR. Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase activity in murine epidermis. Modulation of enzyme content and activation state by barrier requirements. *J. Clin. Invest.* 1990 Mar;85(3):874–82. DOI: 10.1172/JCI114514
- Schneider MR, Paus R. Sebocytes, multifaceted epithelial cells: lipid production and holocrine secretion. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2010 Feb;42(2):181–5. DOI: 10.1016/j.biocel.2009.11.017
- Fuhr JW, Mao-Giang M, Brown BE, Wertz PW, Crumrine D, Sundberg JP, Feingold KR, Elias PM. Glycerol regulates stratum corneum hydration in sebaceous gland deficient (asebia) mice. *J. Invest. Dermatol.* 2003 May;120(5):728–37. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12134.x
- Drake DR, Brogren KA, Dawson DV, Wertz PW. Thematic review series: skin lipids. Antimicrobial lipids of the skin surface. *J. Lipid. Res.* 2008 Jan;49(1):4–11. DOI: 10.1194/jlr.R700016-JLR200
- Mauro T, SC Ph: measurement origins, and functions. In: *Skin Barrier*. P. Elias, and K. Feingold. Taylor & Francis, New York 2006: 223–229.
- Elias PM. The skin barrier as an innate immune element. *Semin Immunopathol.* 2007 Apr;29(1):3–14. DOI: 10.1007/s00281-007-0060-9
- Radek K, Gallo R. Antimicrobial peptides: natural effectors of the innate immune system. *Semin Immunopathol.* 2007 Apr;29(1):27–43. DOI: 10.1007/s00281-007-0064-5
- Leung DY. New insights into the complex gene-environment interactions evolving into atopic dermatitis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2006;118(1):37. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.04.045
- Elias PM, Feingold KR. Does the tail wag the dog? Role of the barrier in the pathogenesis of inflammatory dermatoses and therapeutic implications. *Arch. Dermatol.* 2001 Aug;137(8):1079–81. PMID: 11493102
- Proksch E, Jensen JM, Elias PM. Skin lipids and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *Clin. Dermatol.* 2003 Mar-Apr;21(2):134–44. DOI: 10.1016/s0738-081x(02)00370-x
- Proksch E, Förster-Holst R, Jensen JM. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J. Dermatol. Sci.* 2006 Sep;43(3):159–69. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2006.06.003
- Proksch E, Förster-Holst R, Bräutigam M, Sepehrmanesh M, Pfeiffer S, Jensen JM. Role of the epidermal barrier in atopic dermatitis. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2009 Oct;7(10):899–910. English, German. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2009.0157.x
- Burr GO, Burr MM. Nutrition classics from The Journal of Biological Chemistry 82:345–67, 1929. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *Nutr. Rev.* 1973 Aug;31(8):248–9. DOI: 10.1111/j.1753-4887.1973.tb00608.x
- Burr, G.O.; Burr, M.M. On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition. *J. Biol. Chem.* 1930;86:587–621.
- Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, Borkowski AW, Morizane S, Nakatsuji T, Cogen AL, Gallo RL. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 2011 Mar;131(3):688–97. DOI: 10.1038/jid.2010.351
- Deng Z, Chen M, Liu Y, Xu S, Ouyang Y, Shi W, Jian D, Wang B, Liu F, Li J, Shi Q, Peng Q, Sha K, Xiao W, Liu T, Zhang Y, Zhang H, Wang Q, Sun L, Xie H, Li J. A positive feedback loop between mTORC1 and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *EMBO Mol. Med.* 2021 May 7;13(5):e13560. DOI: 10.15252/emmm.202013560
- Gil A. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases. *Biomed Pharmacother.* 2002 Oct;56(8):388–96. DOI: 10.1016/s0753-3322(02)00256-1
- Li G, Tang X, Zhang S, Deng Z, Wang B, Shi W, Xie H, Liu B, Li J. Aging-Conferred SIRT7 Decline Inhibits Rosacea-Like Skin Inflammation by Modulating Toll-Like Receptor 2-NF-κB Signaling. *J. Invest. Dermatol.* 2022 Oct;142(10):2580–2590.e6. DOI: 10.1016/j.jid.2022.03.026
- Elias P. M., Feingold K. R., Fartasch M. The epidermal lamellar body as a multifunctional secretory organelle. In: *Skin Barrier*; Elias, P.M., Feingold, K.R., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2005; pp. 281–292.
- Mueller M, Lukas B, Novak J, Simoncini T, Genozzani AR, Jungbauer A. Oregano: a source for peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonists. *J. Agric. Food. Chem.* 2008 Dec 24;56(24):11621–30. DOI: 10.1021/jf802298v
- Zhou XR, Sun CH, Liu JR, Zhao D. Dietary conjugated linoleic acid increases PPAR gamma gene expression in adipose tissue of obese rat, and improves insulin resistance. *Growth Horm IGF Res.* 2008 Oct;18(5):361–368. DOI: 10.1016/j.ghr.2008.01.001
- Lima Ede A, Lima MM, Marques CD, Duarte AL, Pita Ido R, Pita MG. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists (PPARs): a promising prospect in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *An Bras. Dermatol.* 2013 Nov-Dec;88(6):1029–35. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20132653
- Ellis CN, Varani J, Fisher GJ, Zeigler ME, Pershad Singh HA, Benson SC, Chi Y, Kurtz TW. Troglitazone improves psoriasis and normalizes models of proliferative skin disease: ligands for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibit keratinocyte proliferation. *Arch. Dermatol.* 2000 May;136(5):609–16. DOI: 10.1001/archderm.136.5.609
- Hanley K, Kömüves LG, Bass NM, He SS, Jiang Y, Crumrine D, Appel R, Friedman M, Bettencourt J, Min K, Elias PM, Williams ML, Feingold KR. Fetal epidermal differentiation and barrier development in vivo is accelerated by nuclear hormone receptor activators. *J. Invest. Dermatol.* 1999 Nov;113(5):788–95. DOI: 10.1046/j.1523-1747.1999.00743.x
- Bongartz T, Coras B, Vogt T, Schölmerich J, Müller-Ladner U. Treatment of active psoriatic arthritis with the PPARgamma ligand pioglitazone: an open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Jan;44(1):126–9. DOI: 10.1093/rheumatology/keh423
- Foster RH, Hardy G, Alany RG. Borage oil in the treatment of atopic dermatitis. *Nutrition.* 2010 Jul-Aug;26(7–8):708–18. DOI: 10.1016/j.nut.2009.10.014
- Macheleidt O, Kaiser HW, Sandhoff K. Deficiency of epidermal protein-bound omega-hydroxyceramides in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2002 Jul;119(1):166–73. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.01833.x
- Fartasch M, Bassukas ID, Diepgen TL. Disturbed extruding mechanism of lamellar bodies in dry non-eczematous skin of atopics. *Br. J. Dermatol.* 1992 Sep;127(3):221–7. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb00118.x
- Guttmann-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Curr. Opin. Immunol.* 2017 Oct;48:68–75. DOI: 10.1016/j.coi.2017.08.008
- Ferri C, Angelini F, Chatgililoglu C, Dellonte S, Moschese V, Rossi P, Chini L. Trans fatty acids and atopic eczema/dermatitis syndrome: the relationship with a free radical cis-trans isomerization of membrane lipids. *Lipids.* 2005 Jul;40(7):661–7. DOI: 10.1007/s11745-005-1428-7
- Kew S, Mesa MD, Tricon S, Buckley R, Minihane AM, Yaqoob P. Effects of oils rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on immune cell composition and function in healthy humans. *Am J Clin Nutr.* 2004 Apr;79(4):674–81. DOI: 10.1093/ajcn/79.4.674
- Huang TH, Wang PW, Yang SC, Chou WL, Fang JY. Cosmetic and Therapeutic Applications of Fish Oil's Fatty Acids on the Skin. *Mar Drugs.* 2018 Jul 30;16(8):256. DOI: 10.3390/md16080256

76. Honda T, Kabashima K. Prostanoids and leukotrienes in the pathophysiology of atopic dermatitis and psoriasis. *Int Immunol*. 2019 Aug 23;31(9):589–595. DOI: 10.1093/intimm/dxy087
77. Calder PC. Eicosanoids. *Essays Biochem*. 2020 Sep 23;64(3):423–441. DOI: 10.1042/EBC20190083
78. Sergeant S, Rahbar E, Chilton FH. Gamma-linolenic acid, Dihomo-gamma-linolenic, Eicosanoids and Inflammatory Processes. *Eur. J. Pharmacol*. 2016 Aug 15;785:77–86. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.020
79. Mir, M. Echium Oil: A Valuable Source of n-3 and n-6 Fatty Acids. *OCL* 2008;15:252–256. DOI: 10.1051/ocl.2008.0203
80. Koch C, Dölle S, Metzger M, Rasche C, Jungclas H, Rühl R, Renz H, Worm M. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br. J. Dermatol*. 2008 Apr;158(4):786–92. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08430.x
81. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, Mehta NN, Finlay AY, Gottlieb AB. Psoriasis. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016 Nov 24;2:16082. DOI: 10.1038/nrdp.2016.82
82. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J. Invest. Dermatol*. 2010 May;130(5):1373–83. DOI: 10.1038/jid.2009.399
83. Barrea L, Balato N, Di Somma C, Macchia PE, Napolitano M, Savanelli MC, Esposito K, Colao A, Savastano S. Nutrition and psoriasis: is there any association between the severity of the disease and adherence to the Mediterranean diet? *J. Transl. Med*. 2015 Jan 27;13:18. DOI: 10.1186/s12967-014-0372-1
84. Duarte GV, Follador I, Cavalheiro CM, Silva TS, Oliveira Mde F. Psoriasis and obesity: literature review and recommendations for management. *An Bras. Dermatol*. 2010 May-Jun;85(3):355–60. English, Portuguese. DOI: 10.1590/s0365-05962010000300009
85. Li SS, Li Y, Li H, Wang LP, Xue LF, Yin GS, Wu XS. Identification of psoriasis vulgaris biomarkers in human plasma by non-targeted metabolomics based on UPLC-Q-TOF/MS. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2019 May;23(9):3940–3950. DOI: 10.26355/eurev.201905_17823
86. Namazi MR. Why is psoriasis uncommon in Africans? The influence of dietary factors on the expression of psoriasis. *Int. J. Dermatol*. 2004 May;43(5):391–2. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2004.02126.x
87. Horrobin DF. Low prevalences of coronary heart disease (CHD), psoriasis, asthma and rheumatoid arthritis in Eskimos: are they caused by high dietary intake of eicosapentaenoic acid (EPA), a genetic variation of essential fatty acid (EFA) metabolism or a combination of both? *Med. Hypotheses*. 1987 Apr;22(4):421–8. DOI: 10.1016/0306-9877(87)90037-5
88. Ricketts JR, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Nutrition and psoriasis. *Clin. Dermatol*. 2010 Nov-Dec;28(6):615–26. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2010.03.027
89. Gupta AK, Ellis CN, Goldfarb MT, Hamilton TA, Voorhees JJ. The role of fish oil in psoriasis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of fish oil and topical corticosteroid therapy in psoriasis. *Int. J. Dermatol*. 1990 Oct;29(8):591–5. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1990.tb03477.x
90. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*. 2005 Oct 24;2005(5):273–9. DOI: 10.1155/MI.2005.273
91. Upala S, Yong WC, Theparee T, Sanguankeo A. Effect of omega-3 fatty acids on disease severity in patients with psoriasis: A systematic review. *Int. J. Rheum. Dis*. 2017 Apr;20(4):442–450. DOI: 10.1111/1756-185X.13051
92. Clark CCT, Taghizadeh M, Nahavandi M, Jafarnejad S. Efficacy of omega-3 supplementation in patients with psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Rheumatol*. 2019 Apr;38(4):977–988. DOI: 10.1007/s10067-019-04456-x
93. Allen BR. Fish oil in combination with other therapies in the treatment of psoriasis. *World Rev. Nutr. Diet*. 1991;66:436–45. DOI: 10.1159/000419312
94. Rossmel M, Jelenik T, Jilkova Z, Slamova K, Kus V, Hensler M, Medrikova D, Povysil C, Flachs P, Mohamed-Ali V, Bryhn M, Berge K, Holmeide AK, Kopecky J. Prevention and reversal of obesity and glucose intolerance in mice by DHA derivatives. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 May;17(5):1023–31. DOI: 10.1038/oby.2008.602
95. Dowlatshahi EA, van der Voort EA, Arends LR, Nijsten T. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol*. 2013 Aug;169(2):266–82. DOI: 10.1111/bjd.12355
96. Liu M, Li X, Chen XY, Xue F, Zheng J. Topical application of a linoleic acid-ceramide containing moisturizer exhibit therapeutic and preventive benefits for psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial. *Dermatol Ther*. 2015 Nov-Dec;28(6):373–82. DOI: 10.1111/dth.12259
97. Evidence suggests rosacea may be linked to Parkinson's and Alzheimer's disease. *Nurs. Stand*. 2016 May 25;30(39):14. DOI: 10.7748/ns.30.39.14.s16
98. Yuan X, Li J, Li Y, Deng Z, Zhou L, Long J, Tang Y, Zuo Z, Zhang Y, Xie H, Artemisinin, a potential option to inhibit inflammation and angiogenesis in rosacea. *Biomed. Pharmacother*. 2019 Sep;117:109181. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109181
99. Li J, Yuan X, Tang Y, Wang B, Deng Z, Huang Y, Liu F, Zhao Z, Zhang Y. Hydroxychloroquine is a novel therapeutic approach for rosacea. *Int Immunopharmacol*. 2020 Feb;79:106178. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106178
100. Wang L, Wang YJ, Hao D, Wen X, Du D, He G, Jiang X. The Theranostics Role of Mast Cells in the Pathophysiology of Rosacea. *Front Med. (Lausanne)*. 2020 Jan 28;6:324. DOI: 10.3389/fmed.2019.00324
101. van den Elsen L, Garssen J, Willemsen L, Long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of allergic and cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2012;18(16):2375–92. DOI: 10.2174/138161212800165960
102. Nishi K, Kanayama Y, Kim H, Nakata A, Nishiwaki H, Sugahara T. Docosahexaenoylethanolamide mitigates IgE-mediated allergic reactions by inhibiting mast cell degranulation and regulating allergy-related immune cells. *Sci. Rep*. 2019 Nov 7;9(1):16213. DOI: 10.1038/s41598-019-52317-z
103. Zeng Q, Yang J, Yan G, Zhang L, Wang P, Zhang H, Chen Q, Cao Y, Liu X, Wang X. Celastrol inhibits LL37-induced rosacea by inhibiting Ca2+/CalMKII-mTOR-NF-kB activation. *Biomed. Pharmacother*. 2022 Sep;153:113292. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113292
104. Yoon SH, Hwang I, Lee E, Cho HJ, Ryu JH, Kim TG, Yu JW. Antimicrobial Peptide LL-37 Drives Rosacea-Like Skin Inflammation in an NLRP3-Dependent Manner. *J. Invest. Dermatol*. 2021 Dec;141(12):2885–2894.e5. DOI: 10.1016/j.jid.2021.02.745
105. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2010 Jul;63(1):124–41. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.07.043
106. Tangheiti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J. Clin. Aesthet. Dermatol*. 2013 Sep;6(9):27–35.
107. Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch. Dermatol. Res*. 2019 Jul;311(5):337–349. DOI: 10.1007/s00403-019-01908-x
108. Gollnick HP. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol*. 2015 Jun;29 Suppl 5:1–7. DOI: 10.1111/jdv.13186
109. Kircik JL. What's new in the management of acne vulgaris. *Cutis*. 2019 Jul;104(1):48–52. PMID: 31487336.
110. Snodgrass RG, Huang S, Choi IW, Rutledge JC, Hwang DH. Inflammation-mediated secretion of IL-1β in human monocytes through TLR2 activation; modulation by dietary fatty acids. *J. Immunol*. 2013 Oct 15;191(8):4337–47. DOI: 10.4049/jimmunol.1300298
111. Li Y, Seifert MF, Ney DM, Grahm M, Grant AL, Allen KG, Watkins BA. Dietary conjugated linoleic acids alter serum IGF-I and IGF binding protein concentrations and reduce bone formation in rats fed (n-6) or (n-3) fatty acids. *J. Bone. Miner. Res*. 1999 Jul;14(7):1153–62. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.7.1153
112. Melnik BK. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol*. 2015 Jul 15;8:371–88. DOI: 10.21247/CCID.S69135
113. Sansone A, Tolika E, Louka M, Sunda V, Deplano S, Melchiorre M, Anagnostopoulos D, Chatgililoglu C, Farnisano C, Di Micco R, Faraone Mennella MR, Ferreri C. Hexadecenoic Fatty Acid Isomers in Human Blood Lipids and Their Relevance for the Interpretation of Lipidomic Profiles. *PLoS One*. 2016 Apr 5;11(4):e0152378. DOI: 10.1371/journal.pone.0152378
114. Scanferlati R, Bortolotti M, Sansone A, Chatgililoglu C, Polito L, De Spirito M, Maulucci G, Bolognesi A, Ferreri C. Hexadecenoic Fatty Acid Positional Isomers and De Novo PUFA Synthesis in Colon Cancer Cells. *Int. J. Mol. Sci*. 2019 Feb 15;20(4):832. DOI: 10.3390/ijms20040832
115. Jung JY, Kwon HH, Hong JS, Yoon JY, Park MS, Jang MY, Suh DH. Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and gamma-linolenic acid on acne vulgaris: a randomised, double-blind, controlled trial. *Acta. Derm. Venerol*. 2014 Sep;94(5):521–5. DOI: 10.2340/00015555-1802
116. Park KY, Ko EJ, Kim IS, Li K, Kim BJ, Seo SJ, Kim MN, Hong CK. The effect of evening primrose oil for the prevention of xerotic cheilitis in acne patients being treated with isotretinoin: a pilot study. *Ann Dermatol*. 2014 Dec;26(6):706–12. DOI: 10.5021/ad.2014.26.6.706
117. Krishna S, Okhovat JP, Kim J, Kim CN. Influence of omega-3 fatty acids on triglyceride levels in patients using isotretinoin. *JAMA Dermatol*. 2015 Jan;151(1):101–2. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.2402
118. Parmentier M., Mahmoud C. A.S., Linder M., Fanni J. Polar lipids: N-3 PUFA carriers for membranes and brain: Nutritional interest and emerging processes. *Oléagineux Corps gras Lipides* 2007;14:224–229. DOI: 10.1051/ocl.2007.0127
119. Hernandez E. M. 4-Specialty Oils: Functional and Nutraceutical Properties. In *Functional Dietary Lipids: Food Formulation, Consumer Issues and Innovation for Health*; Sanders, T., Ed.; Woodhead Publishing-Elsevier: Cambridge, UK, 2016; pp. 69–101.
120. Saini R. K., Shetty N. P., Giridhar P. GC-FID/MS Analysis of Fatty Acids in Indian Cultivars of Moringa oleifera: Potential Sources of PUFA. *J. Am. Oil Chem. Soc*. 2014;91:1029–1034.
121. Saini R. K., Shyang X. M., Ko E. Y., Choi J. H., Kim D., Keum Y. S. Characterization of nutritionally important phytoconstituents in minimally processed ready-to-eat baby-leaf vegetables using HPLC-DAD and GC-MS. *J. Food Meas. Charact*. 2016;10:341–349.
122. Harwood J. L. Algae: Critical sources of very long-chain polyunsaturated fatty acids. *Biomolecules*. 2019;9:708.
123. Prokopenko E. V., Orlova S. V., Nikitina E. A. Algae and omega 3 PUFAs. *Medical alphabet*. 2022;16(9):93–101. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-16-93-101

Статья поступила / Received 10.03.23

Получена после рецензирования / Revised 17.03.23

Принята в печать / Accepted 20.03.23

Сведения об авторах

Прокопенко Елена Валерьевна, врач-эндокринолог, диетолог, ведущий менеджер проектов медицинского департамента³. E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии, главный научный сотрудник^{1, 2}. E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии, научный сотрудник^{1, 2}. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Водолазкая Ангелина Николаевна, врач-диетолог⁴. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

Балашова Наталья Валерьевна, к.б.н., ассистент доцента кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: balashovaN77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Пигарева Юлия Анатольевна, к.м.н., зав. отделением клинической диетологии⁵. E-mail: yupigareva@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4749-731X

¹ ФАГОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

³ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

⁴ Австрийская клиника микроинтрузивной терапии Biogena, Москва

⁵ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения Москвы», Россия

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Для цитирования: Прокопенко Е.В., Орлова С.В., Никитина Е.А., Водолазкая А.Н., Балашова Н.В., Пигарева Ю.А. Роль омега ПНЖК в комплексной профилактике и лечении некоторых заболеваний кожи. Медицинский афавит. 2023; (8): 53–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-8-53-63>.

About authors

Prokopenko Elena V., endocrinologist, dietitian, Project Manager of Medical Department³. E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutrification. Chief Researcher^{1, 2}. E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Nikitina Elena A., PhD Med, assistant professor of Dept of Dietetics and Clinical Nutrification, Researcher^{1, 2}. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Vodolazkaya Angelina N., dietitian⁴. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

Balashova Natalya V., PhD Bio Sci, assistant of Dept of Dietetics and Clinical Nutrification¹. E-mail: balashovaN77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Pigareva Yulia A., PhD Med, head of Dept of Clinical Dietetics⁵. E-mail: yupigareva@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4749-731X

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Child Psychoneurology, Moscow Department of Health, Russia

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health Russia, Moscow, Russia

⁴ "INVITRO" Limited Liability Company, Moscow, Russia

⁵ City Clinical Hospital n.a. V. V. Vinogradov, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

For citation: Prokopenko E. V., Orlova S. V., Nikitina E. A., Vodolazkaya A. N., Balashova N. V., Pigareva Yu. A. The role of omega PUFAs in the complex prevention and treatment of certain skin diseases. *Medical alphabet*. 2023; (8): 53–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-8-53-63>.