

## СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА ПРИ ПСОРИАЗЕ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Е. И. САРИАН

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

**Приведены сведения о сосудистых нарушениях при псориазе, механизмах физиологического и патологического ангиогенеза, его особенностях при дерматозе, роли сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе заболевания, возможностях лечения.**

*Ключевые слова: псориаз, ангиогенез, сосудистый эндотелиальный фактор роста, патогенез, терапия.*

В настоящее время псориаз рассматривается как хронический дерматоз мультифакториальной природы, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалением в дерме, изменениями в различных органах и тканях [1, 2]. Пристальный интерес к псориазу вызван не только его высоким удельным весом среди кожных заболеваний, но и участвовавшими случаями тяжелых форм дерматоза, трудно поддающихся лечению и нередко приводящих к инвалидизации.

Ведущую роль в патогенезе псориаза играет врожденный иммунный цитокиновый ответ, при этом одним из основных изменений является девиация цитокинового профиля, преимущественно по Th1- и Th17-типу, с доминирующими цитокинами: интерлейкинами (ИЛ) 1, 6, фактором некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , продуцируемыми CD4<sup>+</sup>-активированными лимфоцитами, приводящими к нарушению кератинизации и воспалению, что способствует поддержанию порочного круга и хронизации патологического процесса [3–5].

Исследования последних лет, посвященные механизмам прогрессирования псориазического процесса, показали, что одним из важнейших звеньев патогенеза является несбалансированная васкуляризация [6, 7]. Выявлена прямая корреляция пролиферативной активности клеток эпидермиса в псориазических бляшках и дилатации сосудов, периваскулярной инфильтрации, что характерно для локальной гипоксии в очаге поражения [8, 9]. Сосудистые нарушения возникают раньше эпидермальных проявлений, длительно сохраняются после лечения, определяются в клинически здоровой коже больных и их родственников первой степени родства [10].

Некоторые исследователи считают псориаз ангиогенезависимым заболеванием, так как активация Т-лимфоцитов приводит к выраженному расширению кожных капилляров поврежденной кожи [11, 12]. Как и в случае солидных опухолей, ангиогенез не может быть первичным звеном патогенеза заболевания, однако выяснение биохимических путей, ведущих к ангиопролиферации,

может раскрыть новые мишени для терапевтического воздействия.

Ключевыми гистологическими изменениями в псориазической бляшке являются гиперплазия эпидермиса, накопление воспалительных клеток (особенно Т-лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов) в дерме, выраженная дилатация, удлинение, извилистость поверхностных сосудов кожи [9, 10]. Световая микроскопия неизменной кожи показывает короткие отрезки сосудов в сосочковом слое дермы, тогда как в коже больных псориазом наблюдаются расширенные и удлинённые капиллярные петли [8].

Анализ видеоизображений сосудов микроциркуляторного русла кожи здоровых лиц и больных псориазом продемонстрировал у последних четырехкратное увеличение количества эндотелиальных клеток сосудов только поверхностной сети, без гиперплазии эндотелия сосудов глубокого сосудистого сплетения [13]. Ауторадиографические исследования с использованием меченого тритием тимидина выявили активно пролиферирующие эндотелиальные клетки сосудов при пустулезном псориазе [14]. Исследования с использованием дезоксиуридина показали, что эндотелиальный индекс пролиферации составил 2,7%, тогда как применением моноклональных антител к маркеру пролиферации Ki-67 установлено увеличение индекса эндотелиальной пролиферации до 3,1%. Изменения сосудов микроциркуляторного русла происходят на начальных стадиях развития псориазических элементов и представлены расширенными и аномально ориентированными капиллярами сосочкового слоя дермы. Применение лазерной доплеровской флоуметрии позволило выявить при дальнейшем развитии псориазической папулы увеличение кожного кровотока в клинически нормальной коже вокруг элемента, тогда как эпидермальная пролиферация и накопление лейкоцитов в коже еще не происходят [9].

Основная особенность ангиогенеза (образования новых сосудов из уже существующих) при псориазе — наличие усиленной пролиферации эндотелиальных клеток, выстилающих внутреннюю

поверхность кровеносных сосудов. Ангиогенез является сложным многоклеточным феноменом, включающим пролиферацию капиллярных эндотелиальных клеток, их инвазию в сосудистый матрикс и образование капиллярных трубок [6]. Способность эндотелиальных клеток формировать капилляроподобные структуры регулируется внеклеточным матриксом, состоящим из базальных мембран и интерстициальной соединительной ткани. Значительную роль при этом играют интегрины — адгезивные рецепторы внеклеточного матрикса, регулирующие клеточно-матриксную связь, повышение их экспрессии более чем в 3 раза продемонстрировано на эндотелии микрососудов псориатических бляшек по сравнению с неповрежденной кожей больных [12]. Получены сведения о функциональной роли Е-селектина, тимидинфосфорилазы, ангиопоэтинов в ангиопротекции при псориазе [15].

В здоровом организме существует баланс между активаторами и ингибиторами роста новых кровеносных сосудов. При многих заболеваниях организм теряет контроль над поддержанием этого равновесия (эндометриоз, диабетическая ретинопатия, опухоли). Сегодня начинают интенсивно исследоваться клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе физиологического и патологического ангиогенеза. Предполагают, что в поврежденной псориазом коже существует несколько механизмов индукции ангиогенеза и ряд ангиогенных факторов, которые могут действовать синергично. Известно, что кератиноциты эпидермиса больных псориазом являются основным источником проангиогенных факторов — ИЛ-1, 6, 8; ФНО- $\alpha$ , трансформирующего фактора роста  $\beta$ , сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [16].

Одним из основных факторов ангиогенеза является VEGF — гетеродимерный гликопротеиновый ростовой фактор с молекулярной массой 46–48 кД, продуцируемый различными типами клеток и существующий по крайней мере в пяти изоформах [6, 17]. VEGF — потенциальный митоген для эпителиальных клеток сосудов, для микро- и макроvasкулярных клеток кровеносных и лимфатических сосудов, при этом транскрипция мРНК VEGF индуцируется различными факторами роста и цитокинами — ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , инсулиноподобный фактор роста II (IGF) и т. д. [18].

В норме VEGF содержится в тканях в незначительном количестве, продуцируется различными типами клеток — макрофагами, фибробластами, лимфоцитами, полиморфноядерными клетками, остеобластами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками, кератиноцитами [6]. Уровень экспрессии VEGF в сыворотке человека прогрессивно уменьшается после рождения и минимален в большинстве тканей взрослых, за исключением мест активного ангиогенеза, таких как оварии, матка и кожа (рост волос). Однако экспрессия VEGF реиндуцируется во время патологического ангиогенеза (ишемия миокарда, сетчатки, воспаление,

прогрессирование атеросклеротической бляшки и опухоли). Учитывая, что VEGF — это стрессиндуцированный белок, его регуляция сравнивается с другими кислород- и глюкозорегулируемыми белками, поэтому физиологический и ростовой ангиогенез можно рассматривать как адаптационный ответ на дефицит кислорода. По данным ряда авторов, VEGF функционирует в динамическом сочетании с цитокинами, их растворимыми рецепторами и антагонистами, протеолитическими ферментами, регулируемыми их освобождением из внеклеточного матрикса [18, 19]. Этот фактор играет важную роль в инициации процесса воспаления, поскольку усиливает проницаемость сосудистой стенки. Таким образом, VEGF — многофункциональный белок, выполняющий защитную роль в организме, а именно обеспечение нарушенного кровоснабжения тканей при любом повреждении.

Важное значение в физиологическом ответе на увеличение концентрации VEGF имеют рецепторы к нему на поверхности различных клеток. Существует два разных, но структурно близких рецептора VEGF 1-го и 2-го типов, расположенных на поверхности эндотелиальных клеток сосудов. Эти рецепторы представляют собой рецепторные тирозинкиназы, которые после связывания с лигандом VEGF подвергаются фосфорилированию. Активация рецепторов на клетках ведет к включению многочисленных внутриклеточных пострецепторных сигнальных каскадов, запускающих ангиогенез и индуцирующих провоспалительные реакции [6].

Исследования последних лет свидетельствуют, что VEGF активно участвует в патогенезе псориаза, красного плоского лишая, алопеции и т. д. [11, 20–22]. VEGF признают ключевым проангиогенным фактором, ответственным за образование новых кровеносных сосудов в псориатических бляшках [23, 24]. Вовлечение ангиогенеза в развитие псориаза доказано открытием генного полиморфизма по отношению к VEGF. У пациентов с тяжелой формой псориаза отмечено нарушение системной регуляции VEGF из-за полиморфных вариантов рецепторов к VEGF в активированных кератиноцитах кожи [25]. Становится все более очевидным, что VEGF-опосредуемая активация сосудистого эндотелия играет важную роль в патогенезе псориаза, полученные данные подтверждают, что индивидуальная «ангиогенная конституция» определяет восприимчивость к псориазу [26]. У мышей, экспрессирующих VEGF под влиянием кератиноцитспецифического промоутора K14, описано спонтанное развитие воспалительного процесса в коже, сходное по гистологическим признакам с псориазом: эпидермальная пролиферация, Т-клеточная инфильтрация, усиление ангиогенеза [24, 27].

Продукция VEGF и, соответственно, экспрессия рецепторов VEGF 1-го и 2-го типов увеличиваются в кератиноцитах эпидермиса псориатической бляшки относительно неизменной кожи [12, 28]. Показано, что уровни VEGF и sVEGF R1 у больных крупнобляшечным псориазом значительно

превышают значения в контрольной группе и коррелируют с PASI [26]. Повышение уровня VEGF в плазме крови пациентов с псориатической эриthroдермией, пустулезным псориазом позволило предположить связь развития тяжелых форм заболевания не только с провоспалительными цитокинами, но и с этим фактором. На ранних стадиях псориатического артрита в синовиальной жидкости также увеличено содержание VEGF и TGF $\beta$  [4].

В литературе обсуждаются вопросы возможной индукции псориаза под действием не только VEGF, но и IGF-I, IGF-II, которые являются мощными аутокринно-паракринными регуляторами роста и дифференцировки клеток. Изучение и оценка состояния ангиогенеза у детей, страдающих псориазом, выявили достоверное повышение уровня экспрессии VEGF и IGF I, при этом повышение IGF II во всех возрастных группах было достоверным [20]. Установлено, что в сыворотке крови больных экссудативной формой псориаза содержание VEGF также достоверно выше, чем в контроле [29]. Значение VEGF как ключевого посредника между ангиогенезом и воспалением при псориазе подтверждается гиперэкспрессией VEGF в пораженной коже, положительной корреляцией с TNF $\alpha$ , матриксной металлопротеиназой-2 и фактором, индуцирующим гипоксию [22].

Проведенные нами исследования выявили значительное повышение содержания VEGF в сыворотке крови больных обычным псориазом [30]. У 83,9% больных уровень VEGF превышал более чем в 3 раза аналогичный показатель у практически

здоровых лиц. Степень изменения этого показателя зависела от стадии и распространенности дерматоза, наличия сердечно-сосудистой патологии, нарушений липидного обмена. Уменьшение VEGF в 1,5–1,7 раза отмечено в стационарной стадии относительно прогрессивной и, вероятно, связано со снижением активности ангиогенеза в пораженной коже, остановкой роста псориатических высыпаний.

Лечение вульгарного псориаза топическими глюкокортикостероидами приводит к значительному снижению концентрации сывороточного VEGF, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания, и увеличению концентрации sVEGF R1 у пациентов с легкой степенью тяжести заболевания [31]. Терапия больных псориазом по методу Goeckerman оказывала положительное влияние на уровень VEGF, значительно повышенный до лечения [32]. Содержание в сыворотке больных вульгарным псориазом VEGF и матриксной металлопротеиназы-9 уменьшалось через четыре недели лечения метотрексатом [28]. Результаты исследований показали, что инфликсимаб оказывает позитивное влияние посредством подавления взаимодействия VEGF/ангиопоэтин/Tie-2 [33]. Обсуждается применение анти-VEGF-препаратов для лечения псориаза в будущем, так как использование антител к VEGF на мышиных моделях псориаза показало уменьшение симптомов болезни, а клинические наблюдения за больными, получавшими VEGF-анти препараты по поводу опухолей,— полное исчезновение кожных симптомов в процессе терапии.

#### Список литературы

1. Довжанский С. И. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза / С. И. Довжанский, И. Я. Пинсон // Рос. журн. кожных и венерических болезней.— 2006.— № 1.— С. 14–19.
2. Naldi L. Epidemiology of comorbidities in psoriasis / L. Naldi, S. Mercuri // Dermatologic Therapy.— 2010.— Vol. 23, № 2.— P. 114–118.
3. Белозоров А. П. Новая субпопуляция эффекторных хелперных Т-лимфоцитов (TH22) и ее участие в патогенезе заболеваний кожи / А. П. Белозоров // Дерматология та венерология.— 2010.— № 2 (48).— С. 7–10.
4. Кундер Е. В. Роль цитокинов в развитии системного и локального воспаления при псориатическом артрите / Е. В. Кундер // Цитокины и воспаление.— 2010.— Т. 9, № 1.— С. 25–28.
5. The cytokine and chemokine network in psoriasis / B. J. Nickoloff, H. Xin, F. O. Nestle, J. Z. Qin // Clin. Dermatol.— 2007.— Vol. 25, № 6.— P. 568–573.
6. Спринджук М. В. Ангиогенез / М. В. Спринджук // Морфология.— 2010.— Т. 4, № 3.— С. 4–13.
7. Detmar M. The roles of VEGF and thrombospondins in skin angiogenesis / M. Detmar // J. Dermatol. Sci.— 2000.— Vol. 24, Suppl 1.— S78–S84.
8. Ибрагимов О. Д. Патоморфологические показатели пролиферативной активности кожи у больных псориазом / О. Д. Ибрагимов // Новости дерматологии и репродуктивного здоровья.— 2008.— № 4.— С. 87–92.
9. Goodfield M. Investigations of the «active» edge of plaque psoriasis: Vascular proliferation precedes changes in epidermal keratin / M. Goodfield, M. Hull, D. Holland // Br. J. Dermatol.— 1994.— Vol. 131, № 8.— P. 808–813.
10. Альбанова В. И. Морфологические изменения микроциркуляторного русла кожи больных псориазом после лечения / В. И. Альбанова, В. Н. Мордовцев, Г. Г. Тимошин // Вестн. дерматологии и венерологии.— 1988.— № 3.— С. 4–8.
11. Buckland J. Psoriasis: anti-VEGF antibody therapy for psoriasis? / J. Buckland // Nature Rev. Rheumatol.— 2010.— Vol. 119, № 6.— P. 45–48.
12. Creamer D. Mediation of systemic vascular hyperpermeability in severe psoriasis by circulating vascular endothelial growth factor / D. Creamer, M. Allen, R. Jaggar // Arch. Dermatol.— 2002.— Vol. 138, № 6.— P. 791–796.
13. Bull R. H. Intravital video-capillaroscopy for the study of the microcirculation in psoriasis / R. H. Bull, D. O. Bates, P. S. Mortimer // Br. J. Dermatol.— 1992.— Vol. 126, № 7.— P. 436–445.
14. Braverman I. M. Role of the microcirculation in the treatment and pathogenesis of psoriasis / I. M. Braverman, B. A. Sibley // J. Invest. Dermatol.— 1982.— Vol. 78, № 11.— P. 43–47.

15. Altered expression of angiopoietins and Tie2 endothelium receptor in psoriasis / K. Kuroda, A. Sapadin, R. Fleischmajer, M. Lebwohl // *J. Invest. Dermatol.*— 2001.— Vol. 116, № 4.— P. 713–720.
16. *Ettehadi P.* Elevated tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) biological activity in psoriatic lesions / P. Ettehadi, M. W. Greaves, D. Wallach // *Clin. Exp. Immunol.*— 1994.— Vol. 96, № 4.— P. 146–151.
17. *Carmeliet P.* Angiogenesis in life, disease and medicine / P. Carmeliet // *Nature medicine.*— 2005.— Vol. 438, № 11.— P. 932–936.
18. *Walsh D. A.* Pathophysiological mechanisms of angiogenesis / D. A. Walsh // *Adv. Clin. Chem.*— 2007.— Vol. 44, № 1.— P. 187–221.
19. *Ribatti D.* History of research on tumor angiogenesis / D. Ribatti.— Netherlands: Springer, 2009.— 125 p.
20. *Намазова Л. С.* Особенности ангиогенеза и обоснование патогенетической терапии у детей, страдающих псориазом / Л. С. Намазова, Л. П. Мазитова, Н. Н. Мурашкин // *Вестн. дерматологии и венерологии.*— 2009.— № 1.— С. 81–87.
21. *Canavese M.* Vascular endothelial growth factor and psoriasis pathogenesis: major culprit, treatment target, or possible biomarker? / M. Canavese, J. Schaub // *Int. J. Clin. Rev.*— 2011.— Vol. 7, № 5.— P. 112–115.
22. *Simonetti O.* VEGF is likely a key factor in the link between inflammation and angiogenesis in psoriasis: results of an immunohistochemical study / O. Simonetti, G. Lucarini // *Intern. J. Immunopath. Pharmacol.*— 2006.— Vol. 19, № 4.— P. 751–760.
23. *Mohammad N. S.* Increased production of vascular endothelial growth factor in the lesion of psoriasis. A new target therapy / N. S. Mohammad, N. Elsayed, R. Bassiouny // *JMRI.*— 2008.— Vol. 29, № 2.— P. 81–86.
24. *Teige I.* Regulatory T Cells Control VEGF-dependent skin inflammation / I. Teige // *J. Invest. Dermatol.*— 2009.— Vol. 129, № 11.— P. 1437–1445.
25. *Young H. S.* Single nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor (VEGF) in psoriasis of early onset / H. S. Young, A. M. Summers, M. Bhushan // *J. Invest. Dermatol.*— 2004.— Vol. 122, № 9.— P. 209–215.
26. *Detmar M.* Evidence for Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) as a Modifier Gene in Psoriasis / M. Detmar // *J. Invest. Dermatol.*— 2004.— Vol. 122, № 8.— P. 45–49.
27. *Kunzfeld R.* Induction of cutaneous delayed-type hypersensitivity reactions in VEGF-A transgenic mice results in chronic skin inflammation associated with persistent lymphatic hyperplasia / R. Kunzfeld, S. Hirakawa, B. Lange-Asschenfeldt // *Blood.*— 2004.— Vol. 104, № 6.— P. 1048–1057.
28. *Liang H.* Effects of methotrexate on serum expression of MMP-9 and VEGF in patients with psoriasis vulgaris / H. Liang, X. Fan, F. Liang // *Pract. Pharm. Clin. Rem.*— 2010.— Vol. 23, № 2.— P. 234–237.
29. *Айвазова Т. В.* Особенности ангиогенеза больных экссудативной формой псориаза / Т. В. Айвазова, Н. Е. Кушлинский, Ю. Н. Перламутров // *Клин. дерматология и венерология.*— 2008.— № 3.— С. 8–11.
30. *Сариан Е. И.* Сосудистый эндотелиальный фактор роста у больных псориазом / Е. И. Сариан // *Дерматология и венерология.*— 2012.— № 1 (55)— С. 37–42.
31. Effect of psoriasis therapy on VEGF and its soluble receptors serum concentrations / I. Flisiak, P. Zaniewski, M. Rogalska-Taranta, B. Chodyncka // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2011.— Vol. 26, № 3.— P. 42–47.
32. *Andrys C.* Angiogenic activity in patients with psoriasis is significantly decreased by Goeckerman's therapy / C. Andrys, L. Borska // *Arch. Dermatol. Res.*— 2007.— Vol. 298, № 10.— P. 479–483.
33. *Markham T.* Resolution of endothelial activation and down-regulation of Tie2 receptor in psoriatic skin after infliximab therapy / T. Markham, R. Mullan, L. Golden-Mason // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2006.— Vol. 54, № 7.— P. 1003–1012.

## СУДИННИЙ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ ФАКТОР РОСТУ ПРИ ПСОРИАЗІ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ Й ТЕРАПЕВТИЧНІ АСПЕКТИ

О. І. САРИАН

Наведено відомості про судинні порушення при псоріазі, механізми фізіологічного та патологічного ангиогенезу, його особливості при дерматозі, роль судинного ендотеліального фактора росту в патогенезі захворювання, можливості лікування.

*Ключові слова:* псоріаз, ангиогенез, судинний ендотеліальний фактор росту, патогенез, терапія.

## VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN PSORIASIS: PATHOGENETIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

E. I. SARIAN

The information about vascular disorders in psoriasis, the mechanisms of physiological and pathological angiogenesis, its peculiarities at dermatosis, the role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of the disease, treatment options is presented.

*Key words:* psoriasis, angiogenesis, vascular endothelial growth factor, pathogenesis, therapy.

Поступила 21.10.2013