

УРОВЕНЬ АКТИВНОСТИ ЭНДОТЕЛИНА-1 В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Кауд Дия

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет
имени С. И. Георгиевского»*

Резюме. В патогенезе псориаза существенное место занимают морфологические изменения сосудов на уровне дермы, участвующие в формировании дисрегуляторных нарушений. С целью изучения эндотелиальной дисфункции и определения уровня активности эндотелина -1 в плазме крови обследовано 94 пациента мужского пола с крупнобляшечным псориазом: без клинико-лабораторных симптомов метаболического синдрома - 1 группа (n=38), с метаболическим синдромом – 2 группа (n=56). Контролем служили 28 здоровых доноров мужского пола в соответствующем возрастном диапазоне. Исследования проводились в возрастном диапазоне от 18 до 70 лет; наибольшее число больных псориазом зарегистрировано нами в возрасте 18 – 30 лет в 1-й группе и во 2-й – больные от 41 до 60 лет

Определение содержания Et-1 в плазме крови проводили с помощью иммуноферментного набора фирмы «Amersham Pharmacia Biotech» и колонок для аффинной хроматографии той же фирмы в соответствии с инструкцией. Уровень Et-1 в плазме крови у больных 1-й и 2-й групп повышен на 30,4 %; у больных с псориазом на фоне метаболического синдрома, исследованный показатель на 10,5 % ($p < 0,05$) выше, чем у больных 1-й группы. Повышение уровня эндотелина-1 отображает степень эндотелиальной дисфункции, что является общей особенностью патогенеза псориаза и определяет тяжесть течения заболевания на фоне метаболического синдрома. Таким образом показатель уровня эндотелина-1 может быть использован в лабораторной диагностике как маркер тяжести течения псориазической болезни и концептуально должен рассматриваться в подходах патогенетической терапии.

Ключевые слова: псориаз, метаболический синдром, эндотелин, эндотелиальная дисфункция

В соответствие с современной научной концепцией псориаз является мультифакторным заболеванием с участием множества средовых (30,0- 40,0 %) и генетических (60,0- 70,0 %) факторов, а патогенетической его основой является воспаление, ассоциированное с активацией клеточного иммунитета у лиц с генетической предрасположенностью [1].

Nickoloff В. J. и соавт. (2004) подчеркивают, что в современном учении о псориазе весомая патогенетическая роль отводится хроническому воспалению, которое наряду с иммунопатологической патогенетической «составляющей» (иммунопатологический характер воспаления) приводит к метаболическим и сосудистым нарушениям. В этом

ряду особое место занимает метаболический синдром, являющийся фактором риска развития не только сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и псориаза [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Причем эндотелиальная дисфункция определяет общность патогенетических механизмов этих заболеваний.

Известно, что помимо барьерной функции, эндотелий сосудов принимает активное участие в регуляции: процессов сосудистой вазоконстрикции и вазодилатации, синтеза и активности факторов пролиферации сосудов, синтеза и активности факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов, а также воспалительных реакций (синтез про- и противовоспалительных факторов, включая цитокины) [11, 12, 13].

Важнейшим этапом в исследовании эндотелий-зависимых механизмов регуляции сосудистого тонуса стала расшифровка в 70-х годах роли простаглицина в клетках кровеносных сосудов. В 1980 году была обнаружена зависимость ацетилхолинзависимой вазодилатации от наличия эндотелиоцитов. Эти исследования позволили утверждать, что сосудистый эндотелий наряду с нейрогенными и гормональными факторами принимает активное участие в регуляции сосудистого тонуса [14].

В 80-х годах из супернатанта культуры клеток эндотелия было выделено вещество пептидной природы, имеющее вазоконстрикторные свойства, с последовательно расположенными 21 аминокислотами, которое получило название «эндотелин» [15]. Позднее было доказано, что использование синтетического эндотелина приводит к выраженной системной, почечной и коронарной вазоконстрикции и был идентифицирован ген, который кодирует вазоконстрикторные пептиды [16].

Особое внимание отводится Et-1, как к наиболее изученному изопептиду, участвующему в генерации патологических изменений во многих органах и тканях. Синтез Et-1 происходит в клетках сосудистого эндотелия, подобно синтезу множества пептидных гор-

монов и нейрогормонов, при участии эндотелинконвертирующего фермента [17]. В исследованиях *in vitro* показано, что секреция Et контролируется многочисленными физическими и гуморальными факторами [13]. Et высвобождается при стимуляции разными субстанциями, а именно: цитокинами (например, трансформированным β -фактором роста, IL-1), или физическими факторами (гипоксия и холодовая экспозиция) [18].

В нормальных условиях формируется градиент концентрации Et-1 в направлении от эндотелия к нижележащим клеткам сосудов [15, 17]. Поэтому Et-1 действует, прежде всего, как локальный медиатор эндотелиального происхождения, так как концентрация иммунореактивного Et-1 в плазме крови обычно очень незначительна (0,26-0,5 пг/мл) [19]. Вместе с тем доказана роль Et как циркулирующего гормона, влияющего на показатели системной гемодинамики [20].

Et является активатором специфических рецепторов, расположенных на мембранах клеток [21]. Установлено существование двух типов эндотелиновых рецепторов: G-протеин-опосредованные рецепторы, высокоспецифичные для Et-1 (Et_A), а также неспецифичные (Et_B) к изопептидам Et [22]. Et_A содержится в гладкомышечных клетках сосудов (а также в центральной нервной системе, в гладкомышечных клетках сосудов, сердца и бронхов), реализуя вазоконстрикторный эффект Et-1, а Et_B , локализуясь в клетках эндотелия сосудов, обеспечивает высвобождение таких депрессорных эндотелиальных факторов, как простаглицин, эндотелийзависимый фактор релаксации и окись азота [23].

Et-1 связывается с рецепторами, расположенными в мышечной оболочке кровеносных сосудов и способствует увеличению содержания внутриклеточного кальция [20]. Таким образом, связывание Et-1 с рецепторами способствует активации актомиозинового комплекса гладкомышечных клеток сосудистой стенки и их тоническому сокращению (вазопрессорному эффекту) [24]. Et-1 является не только мощным вазоконстриктором; он также обладает митогенными свойствами за

счет ускорения роста клеток различного гистологического типа [25].

В дерме находятся многочисленные локусы связывания Et с рецепторами. Доказано, что Et-1 и Et-3 синтезируются, помимо сосудов печени, эндотелиоцитами сосудов кожи. Эндотелий сосудов кожи имеет высокую иммунореактивность по отношению к Et-1-конвертирующему ферменту, и повышенная концентрация этого пептида может быть причиной усиленного превращения предшественника Et-1 в активный Et-1 [22].

Научный интерес изучения сосудистой эндотелия при псориазе, по нашему мнению, может быть подтвержден также следующими фактами. Так, одним из важных «итогах» псориазического поражения кожи является прогрессирующее ремоделирование всей сосудистой стенки, включая компоненты экстрацеллюлярного матрикса [26]. Вопрос о том, является ли Et-1 маркером или одним из медиаторов развития псориазического поражения кожи и суставов, остается открытым [27, 28, 29].

Цель: оценить уровень активности эндотелина-1 в плазме крови у больных псориазом на фоне метаболического синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели обследовано 94 больных мужского пола с крупнобляшечным псориазом, разделенных на 2 группы.

1-ю группу составили 38 больных псориазом без клинико-лабораторных симптомов метаболического синдрома. Во 2-ю группу вошли 56 больных псориазом с метаболическими нарушениями. Контролем служили 28 здоровых доноров мужского пола в соответствующем возрастном диапазоне.

Исследования проводились в возрастном диапазоне от 18 до 70 лет; наибольшее число больных псориазом зарегистрировано нами в возрасте 18 – 30 лет в 1-й группе и во 2-й – больные от 41 до 60 лет

Определение содержания Et-1 в плазме крови проводили с помощью иммуноферментного набора фирмы «Amersham

Pharmacia Biotech» и колонок для аффинной хроматографии той же фирмы в соответствии с приложенной инструкцией.

Забор крови осуществляли утром из локтевой вены силиконизированной иглой, самотеком, в охлажденные силиконизированные пробирки, содержащие натриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты в расчете 1 мг на 1 мл забираемой крови. Кровь центрифугировали в течение 50 минут при 3000 об/мин при температуре 4° С и отделяли безтромбоцитарную плазму, которую сохраняли при температуре –27° С перед исследованием, не допуская повторного цикла замораживания-оттаивания.

Перед определением содержания Et-1 в плазме крови для отделения веществ, мешающих исследованию, проводили аффинную хроматографию с использованием колонок Amprep 500 mg C2 («Amersham») соответственно прилагаемой к тест-системе инструкции.

По завершении исследования строили калибровочную кривую путем математической аппроксимации значений вычисленных оптических плотностей образцов в зависимости от концентрации Et-1 в лунке. Для непосредственного определения концентрации Et-1 в исследуемой плазме делали перерасчет с учетом степени концентрации образца при проведении хроматографии. Конечную концентрацию Et-1 выражали в пг на мл плазмы крови. Содержание Et-1 в группе здоровых лиц составило $5,92 \pm 0,18$ пг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования уровня активности Et-1 в плазме крови у больных 1-й и 2-й групп представлены в таблице. Как видно из таблицы, уровень Et-1 в плазме крови у больных 1-й группы составляет $7,72 \pm 0,23$ и повышен по сравнению с контролем на 30,4 % ($p < 0,001$). У больных же псориазом, протекающим на фоне метаболического синдрома исследованный показатель составил $8,53 \pm 0,27$, что на 10,5 % ($p_1 < 0,05$) выше, чем у больных 1-й группы.

Уровень активности Et-1 в плазме крови у больных 1-й и 2-й групп, пг/мл

Группа	Уровень Et-1
1-я группа n = 38	7,72 ± 0,23 p < 0,001
2-я группа n = 56	8,53 ± 0,27 p < 0,001 p ₁ < 0,05
Здоровые доноры (контрольная группа) n = 28	5,92 ± 0,18

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с группой здоровых лиц, p₁ – достоверность различий, высчитанная в сравнении с 1-й группой больных.

В контексте нашего исследования нужно подчеркнуть, что в очаге воспаления при псориазе обнаружена фиксация Т-клеток к активированным эндотелиальным клеткам при участии молекул клеточной адгезии и последующее трансэндотелиальное перемещение лимфоцитов *in loco morbi*. Учитывая, что уровень Et-1 в плазме крови у больных 1-й и 2-й групп повышен на 30,4 %, можно с уверенностью констатировать важную роль уровня активности Et-1 в развитии эндотелиальной дисфункции при псориазе. У больных же псориазом, протекающим в сочетании с инсулинорезистентностью, исследованный показатель на 10,5 % (p₁ < 0,05) выше, чем у больных 1-й группы. Следовательно, течение псориаза характеризуется нарушением лимфоидной регуляции функциональной активности эндотелиальных клеток сосудов (включая синтез цитокинов, прокоагулянтный и фибринолитический потенциал), наиболее выраженным у лиц с метаболическим синдромом.

Таким образом, результаты наших исследований документируют, что общей особенностью патогенеза псориаза и сердечно-сосудистых нарушений является дисфункция эндотелия. Развитие у больных псориазом инсулинорезистентности характеризуется нарастанием эндотелиальной дисфункции. Показатель уровня эндотелина-1 может

быть использован в лабораторной диагностике как маркер тяжести течения псориазической болезни и концептуально должен рассматриваться в подходах патогенетической терапии.

Перспективы дальнейших исследований. Научные доказательства об общности патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и псориазической болезни могут документироваться выраженностью эндотелиальной дисфункции, что подтверждается и нашими данными. Поэтому дальнейшее изучение этой проблемы требует широкомасштабных исследований для стратегической разработки патогенетически обоснованных методов терапии у больных псориазом на фоне метаболических нарушений.

ВЫВОДЫ

1. Повышение уровня активности эндотелина-1 у больных псориазом отображает дисфункциональное состояние эндотелия, что является одним из особенностей патогенеза псориазической болезни.

2. У больных псориазом на фоне метаболического синдрома уровень активности эндотелина-1 выше на 10,5 %, чем у больных псориазом без метаболического синдрома, что свидетельствует о тяжести патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев Г.М. Стресс, адаптация, псориаз, планирование научных исследований / Г.М. Беляев // Дерматол. та венерол. – 2002. – № 2. – С.11–14.
2. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Межд. мед. журн. – 2001. – № 3. – С. 202–208.
3. Глухенький Б.Т. Вопросы этиологии и патогенеза псориаза / Б.Т. Глухенький // Имму-нитет и болезни: от теории к терапии. – М., 2005. – С.10– 12.
4. Жарова Э.А., Эндотелин. Физиологическая активность. Роль в сердечно-сосудистой па-тологии / Э.А. Жарова, О.Н. Горбачева, Э.Л. Насонов // Тер. архив. – 1990. – № 8. – С. 140 – 145.
5. Кутасевич Я.Ф. Современный взгляд на проблему псориаза / Я.Ф. Кутасевич // Дерма-тол. та венерол. – 2002.– № 2. – С. 3–11.
6. Лыкова С.Г. Некоторые аспекты взаимосвязи псориаза и метаболического синдрома / С.Г. Лыкова, О.Б. Немчанинов, О.С.Петренко // Рос. журн. кожных и венерич. болезней. – 2003. – № 4. – С. 34–37.
7. Павлова О. В. Новые аспекты патогенетической терапии псориаза / О.В. Павлова // Вестн. дерматол. и венерол. – 2005 – № 6. – С. 36–39.
8. Перехрестенко А. П. Иммунопатогенез псориазической болезни / А.П. Перехрестенко // Лікар. справа. – 2000. – № 5. – С.10–14.
9. Солошенко Э.Н. Об ассоциации псориаза и метаболического синдрома / Э.Н. Соло-шенко, Н.В. Жукова // Межд. мед. журн. –2006. – Т. 12, № 3. – С. 134–138.
10. Чуйко Н.А. Иммунопатогенетические аспекты развития псориаза / Н.А. Чуйко // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2004. – № 34. – С. 16–19.
11. Altered expression of angiopoietins and Tie2 endothelium receptor in psoriasis / K. Kuroda, A. Sapadin, T. Shoji [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2001. – Vol. 116, N 6. – P. 713–720.
12. Angiogenesis in psoriasis / D. Creamer, D. Sullivan, R. Bicknell, J. Barker // Angiogenesis. – 2002. – Vol. 5, N 1. – P. 231–236.
13. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells / M. Janagisawa, H. Kuniyama, S. J. Tomobe // Nature. – 1988. – Vol. 332. – P. 411 – 415.
14. Blann A. Soluble markers of endothelial cell function / A. Blann, M. Seigneur // J. Clin. Haemorphol. Microcirc. – 1997. – Vol. 17, N 1. – P. 3–11.
15. Comparison of various insulin sensivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis / S. Ucak, Tr. Ekmekci, O. Basat [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. & Vene-reol. – 2006. – Vol. 20, iss. 5. – P. 517–522.
16. Drexler H. Endothelial Dysfunction in Human Diseases / H. Drexler, B. Horing // J. Mol. Cell. – 1999. – Vol. 31, N 1. – P. 51–60.
17. Endothelial cells in the blood in psoriasis / Sochorova R., Sinka L., Svecova D. [et al.] / Bratisl. Lek. Listy. – 2000. Vol. 101, N 9. – P. 529–530.
18. Ghoreschi K. Immunopathogenesis of psoriasis / K. Ghoreschi, M. Rocken // J. Dtsch. Der-matol. Ges. – 2003. – Bd. 1, N 7. – S. 524–532.
19. Hahler B. An overview of dermatological conditions commonly associated with the obese patient / B. Hahler // Ostomy Wound Manage. – 2006. – Vol. 52, N 6. – P. 34–36.
20. Increased concentrations of plasma endothelin-1 and fibronectin in psoriasis / L. Yildiz, F. Akcay, A. Aktas [et al.] // Acta Derm. Venereol. – 1997. – Vol. 77, N 2. – P. 166–167.
21. Increased endothelium as an indirect marker of changes in the blood vessel endothelium in psoriasis / R. Sochorova, D. Svecova, L. Sinka, L. Rybarova // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2004. – Vol. 18, N 5. – P. 556–559.

22. Increased levels of plasma endothelin-1 in patients with psoriasis / R. Cecchi, A. Giomi, M. Ciuti [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 1994. – Vol. 226, N 1. – P. 113–115.
23. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis / D.M. Sommer, S. Jenisch, M. Suchan [et al.] // Arch. Dermatol. Res. – 2006. – Vol. 298, N 7. – P. 321–328.
24. Mallbris L. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis / L. Mallbris, C.T. Ritchlin, M. Stahle // Curr. Rheumatol. Reports Iss. – 2006. – Vol. 8, N 5. – P. 520–526.
25. Nickoloff B.J. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities / B.J. Nickoloff, F.O. Nestle // J. Clin. Invest. 2004. – Vol. 113, N 16. – P. 1664–1675.
26. Plasma and skin tissue endothelin in patients with psoriasis vulgaris / Y. Su, H. Wen, G. Zhan [et al.] // Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 1997. – Vol. 22, N 6. – P. 530–532.
27. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis / A.L. Neimann, D.B. Shin, X. Wang [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 55, N 5. – P. 829–835.
28. Psoriasis and endothelins / G. Trevisan, G. Stinco, C. Giansante [et al.] // Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh). – 1994. – Vol. 186, N 1. – P.139-140.
29. Zachariae H. Plasma endothelin in psoriasis: possible relations to therapy and toxicity / H. Zachariae, L. Heickendorff, P. Bjerring // Acta Derm. Venereol. – 1996. – Vol. 76, N 6. – P. 442–443.

**РІВЕНЬ АКТИВНОСТІ
ЕНДОТЕЛІНА-1 В ПЛАЗМІ
КРОВІ У ХВОРИХ
ПСОРІАЗОМ НА ТЛІ
МЕТАБОЛІЧНОГО
СИНДРОМУ**

Кауд Дія

*ДУ «Кримський державний
медичний університет
ім. С. І. Георгієвського»*

Резюме. В патогенезі псоріазу суттєве місце займають морфологічні зміни судин на рівні дерми, які беруть участь у формуванні дисрегуляторних порушень. З метою вивчення ендотеліальної дисфункції і визначення рівня активності ендотеліну -1 в плазмі крові обстежено 94 пацієнта чоловічої статі з крупнопляшковим псоріазом: без клініко-лабораторних симптомів метаболічного синдрому – 1-а група (n=38), з метаболічним синдромом – 2-а група (n=56). Контролем служили 28 здорових донорів

**LEVEL OF ENDOTHELIN-1
ACTIVITY IN BLOOD
PLASMA IN PATIENTS
WITH PSORIASIS ON
THE BACKGROUND OF
METABOLIC SYNDROME**

Kaud Diya

*Crimean State Medical
University named
after S. I. Georgievsky*

Abstract. Morphological changes of vessels at derma level participating in forming of dysregenerative disturbances are occupied the essential place in pathogenesis of psoriasis. For the purpose of endothelial dysfunction studying and determination of endothelin-1 activity level in blood plasma 94 patients of male with big-plaque psoriasis are examined: without clinical-laboratory symptoms of a metabolic syndrome – the 1st group (n=38), with a metabolic syndrome – the 2nd group (n=56). 28 healthy donors of male served as the

чоловічої статі у відповідному віковому діапазоні. Дослідження проводились у віковому діапазоні від 18 до 70 років; найбільше число хворих на псоріаз зареєстровано нами у віці 18 – 30 років в 1-й групі та у 2-й – хворі від 41 до 60 років.

Визначення вмісту Et-1 в плазмі крові проводили за допомогою імуноферментного набору фірми «Amersham Pharmacia Biotech» і колонок для афінної хроматографії тієї ж фірми у відповідності з інструкцією. Рівень Et-1 в плазмі крові у хворих 1-ї і 2-ї груп підвищений на 30,4 %; у хворих на псоріаз на тлі метаболічного синдрому досліджуваний показник на 10,5 % ($p1 < 0,05$) вище, ніж у хворих 1-ї групи. Підвищення рівня ендотеліну-1 відображає ступінь ендотеліальної дисфункції, що є загальною особливістю патогенезу псоріазу і визначає тяжкість перебігу захворювання на тлі метаболічного синдрому. Таким чином, показник рівня ендотеліну-1 може бути використаний у лабораторній діагностиці як маркер тяжкості перебігу псоріатичної хвороби і концептуально повинен розглядатися в підходах патогенетичної терапії.

Ключові слова: псоріаз, метаболічний синдром, ендотелін, ендотеліна дисфункція.

control in a corresponding age range. Researches were carried out in an age range from 18 till 70 years; the greatest number of patients with psoriasis is registered by us at the age of 18 – 30 years in the 1st group and in the 2nd – patients from 41 till 60 years old.

Determination of Et-1 content in blood plasma is carried out with the help of immuno-fermental set of a firm “Amersham Pharmacia Biotech” and columns for an affine chromatography of the same firm according to the instruction. Level of Et-1 in blood plasma of patients of the 1st and 2nd groups is increased on 30,4 %; in patients with psoriasis on the background of metabolic syndrome, the researched indicator on 10,5 % ($p1 < 0,05$) is higher than in patients of the 1st group. Level increase of endothelin-1 displays a degree of endothelial dysfunction that is general peculiarity of psoriasis pathogenesis and determines severity of disease current on the background of a metabolic syndrome. Thus, the level indicator of endothelin-1 can be used in laboratory diagnostics as a marker of severity of psoriasis current and conceptually should be considered in approaches of pathogenetic therapy.

Key words: psoriasis, metabolic syndrome, endothelin, endothelial dysfunction.