

## ДЕРМАТОЛОГІЯ

<https://doi.org/10.35339/msz.2020.89.04.06>

УДК 616.517-008.97-036.17

**В.В. Почерніна**

*Харківський національний медичний університет, Україна*

### РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТУ СУДИН У РОЗВИТКУ РІЗНИХ ФОРМ ПСОРІАЗУ

Досліджено зміни вмісту ендотеліального фактора росту судин (VEGF) у сироватці крові хворих на різні клінічні форми псоріазу. VEGF є ключовим ангіогенним фактором, що відповідає за утворення нових кровоносних судин у псоріатичних бляшках. Після обстеження 96 пацієнтів виявлено, що рівень VEGF у сироватці крові хворих на вульгарний псоріаз становив  $(189,8 \pm 11,6)$  пг/мл (при локалізованому варіанті перебігу – IPsV) та  $(412,6 \pm 17,2)$  пг/мл (при дифузному варіанті перебігу – dPsV), найбільш високі показники VEGF було визначено при пустульозній формі псоріазу (PsP) –  $(469,4 \pm 18,3)$  пг/мл та при еритродермічній формі (PsE) –  $(443,2 \pm 17,5)$  пг/мл ( $p < 0,01$  порівняно з показником групи контролю). Установлено суттєве збільшення рівня VEGF у крові хворих на краплеподібну, дифузну, еритродермічну та пустульозну форми псоріазу (PsG, dPsV, PsE та PsP) у прогресуючій стадії захворювання – у 2,0; 2,4; 2,5 та 2,7 разу відповідно порівняно з контрольними показниками.

**Ключові слова:** псоріаз, клінічні форми, ендотеліальний фактор росту судин, площа ураження.

#### Вступ

За патогенетичними особливостями як маніфестації, так і перебігу псоріаз є одним з актуальних і складних захворювань. У хворих на псоріаз дотепер остаточно не визначено антигенний стимул, що викликає запалення, ангіогенез та проліферацію імунокомпетентних клітин. У зв'язку з цим у результаті розвитку ендотеліальної дисфункції виникає дисбаланс між судинорозширювальними, судинозвужувальними, антитромботичними, а також між проліферативними і прозапальними факторами [1, 2].

Одним із біологічних маркерів ендотеліальної дисфункції є фактор росту ендотелію судин (VEGF) [3]. Він може продукуватися різними типами клітин, зокрема макрофагами й кератиноцитами, та відіграє важливу роль у нормальних фізіологічних функціях організму.

Доведено, що даний фактор спричинює антиапоптотичну дію [4]. Оскільки в патогенезі псоріазу важливу роль відіграє ангіогенез, то оцінювання особливостей експресії васкуло-ендотеліального фактора росту в пацієнтів, які страждають на псоріаз, є цікавим.

У дослідженнях останніх років показано, що одним із провідних факторів у патогенезі псоріазу є незбалансована васкуляризація, причому судинні порушення з'являються раніше за епідермальні, дермальні судинні зміни виявляються у клінічно здорових ділянках шкіри хворих.

Однією важливою та найменш вивченою функцією ендотелію при псоріазі є регуляція росту судин, що визначається за допомогою ростових факторів, синтезу яких за нормальних умов практично не відбувається, однак він збільшується за активації ендотелію [5]. Го-

ловним механізмом регуляції ангиогенезу є вивільнення ангиогенних факторів. Одним із потужних промоторів ангиогенезу є VEGF, що являє собою мітоген для епітеліальних клітин судин, при цьому транскрипція мРНК VEGF індукується в основному цитокінами [6].

Провідними дослідженнями закордонних фахівців показано, що VEGF є ключовим ангиогенним фактором, який відповідає за утворення нових кровоносних судин у псоріатичних бляшках [7, 8].

Є поодинокі роботи, присвячені вивченню ангиогенезу у хворих на псоріаз, але питання патогенетичної ролі VEGF при псоріазі у про-

незі; дані в анамнезі щодо проведення цитостатичної, імуносупресивної терапії (не пізніше ніж 6 місяців до дослідження); тяжка супутня соматична або інфекційна патологія в стадії декомпенсації патологічного процесу; використання системних кортикостероїдів протягом 6 місяців до початку цього дослідження.

Хворі на псоріаз у прогресуючій стадії мали різну площу уражених ділянок шкіри (рис. 1).

У 16 % спостережень псоріатичний процес носив обмежений характер, у 84 % випадків – дифузний.

Основні клінічні форми перебігу псоріазу в обстежених пацієнтів – учасників досліджен-

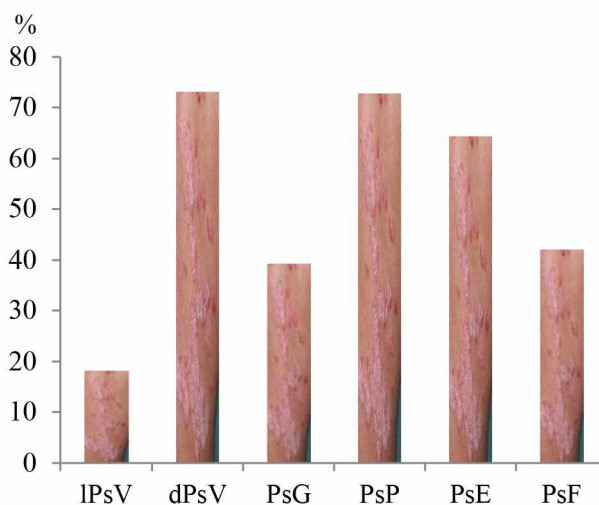


Рис. 1. Середній показник площі ураженої шкіри у хворих на псоріаз у прогресуючій стадії залежно від клінічної форми захворювання: IPsV – локалізований варіант перебігу псоріазу; dPsV – дифузний; PsG – краплеподібна форма псоріазу; PsP – пустульозна; PsE – еритродермічна; PsF – псоріаз згинальних поверхонь

гресуючій стадії залежно від клінічної форми залишається відкритим.

У зв'язку з цим **метою даного дослідження** було визначення рівня VEGF у сироватці крові хворих на псоріаз у прогресуючій стадії залежно від клінічної форми захворювання, площі ураження, терміну тривалості, частоти виникнення та перебігу захворювання.

#### Матеріал і методи

В основну групу досліджуваних увійшли 96 хворих на псоріаз у прогресуючій стадії (66 жінок і 30 чоловіків) без тяжкої соматичної або інфекційної патології. Вік обстежених – 18–60 років. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб.

Критерії виключення з дослідження такі: псоріатичний артрит; біологічна терапія в анам-

незі; дані в анамнезі щодо проведення цитостатичної, імуносупресивної терапії (не пізніше ніж 6 місяців до дослідження); тяжка супутня соматична або інфекційна патологія в стадії декомпенсації патологічного процесу; використання системних кортикостероїдів протягом 6 місяців до початку цього дослідження.

Хворі на псоріаз у прогресуючій стадії мали різну площу уражених ділянок шкіри (рис. 1). У 16 % спостережень псоріатичний процес носив обмежений характер, у 84 % випадків – дифузний.

#### Основні клінічні форми перебігу псоріазу в обстежених пацієнтів – учасників дослідження

Установлено, що рівень VEGF у сироватці крові хворих із вульгарним псоріазом становив  $(189,8 \pm 11,6)$  пг/мл (при локалізованому варіанті перебігу – IPsV) та  $(412,6 \pm 17,2)$  пг/мл (при дифузному варіанті перебігу – dPsV). Найбільш високі показники VEGF були визначені за пустульозної форми (PsP) –  $(469,4 \pm$

18,3) пг/мл та еритродермічної форми (PsE) – (443,2±17,5) пг/мл ( $p < 0,01$  порівняно з показником групи контролю), *рис. 2*.

мікросудин усього організму. Отже, аналіз рівня VEGF у сироватці крові в пацієнтів із тяжким псоріазом і частими рецидивами

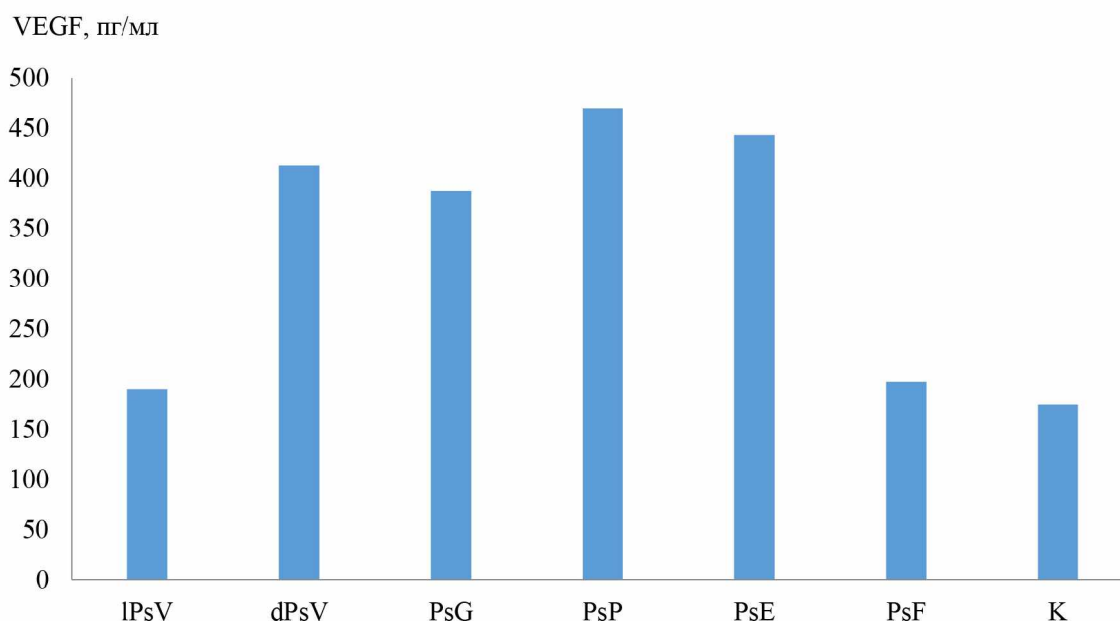


Рис. 2. Рівень судинного ендотеліального фактора VEGF у крові хворих на псоріаз у прогресуючій стадії: IPSV – локалізований варіант перебігу псоріазу; dPsV – дифузний; PsG – краплеподібна форма псоріазу; PsP – пустульозна; PsE – еритродермічна; PsF – псоріаз згинальних поверхонь; К – контроль

У дослідженні виявлено суттєве збільшення рівня VEGF у крові хворих на краплеподібну, дифузну, еритродермічну та пустульозну форми псоріазу (PsG, dPsV, PsE та PsP) у прогресуючій стадії захворювання – у 2,0; 2,4; 2,5 та у 2,7 разу відповідно порівняно з контрольними значеннями. Тенденцію до збільшення мали показники VEGF за PsF та IPSV. Звертає на себе увагу той факт, що різке збільшення вмісту VEGF у сироватці крові спостерігається у пацієнтів із тяжким ступенем псоріазу. Достовірних розбіжностей між показниками в пацієнтів із різною тривалістю хвороби не встановлено ( $p > 0,05$ ). Проаналізовано зміни вмісту VEGF у крові залежно від частоти рецидивів псоріазу та виявлено істотне збільшення даного показника у хворих на псоріаз у прогресуючій стадії, рецидивування захворювання в яких відбувалось частіше за 2 рази на рік, відносно аналогічного показника при рецидивах 1–2 рази за рік ( $p < 0,01$ ). Даний факт можна пояснити тим, що синтезований в ушкодженій ділянці шкіри VEGF надходить у системний кровотік і впливає на проникність

може бути одним із прогностичних критеріїв несприятливого перебігу захворювання.

Таким чином, збільшення вмісту VEGF у крові хворих на псоріаз у прогресуючій стадії достовірно при PsE, PsP, dPsV та PsG клінічних формах захворювання свідчить про активний патологічний ангіогенез і ендотеліальну дисфункцію, що можна оцінити як відповідь на неадекватне утворення в ендотелії біологічно активних речовин.

#### Висновки

Вміст VEGF у сироватці крові хворих на псоріаз у прогресуючій стадії за краплеподібної, дифузної, еритродермічної та пустульозної форм захворювання збільшився у 2,0–2,7 разу.

Між VEGF та частотою рецидивів і площею уражених ділянок виявлено корелятивні зв'язки, що свідчить про діагностичне значення вмісту VEGF при псоріазі.

#### Перспективність подальших досліджень

Подальше вивчення змін показників VEGF у хворих на різні клінічні форми псоріазу може дозволити значно поглибити знання щодо патогенезу захворювання.

**Список літератури**

1. Neutrophil extracellular traps promote inflammatory responses in psoriasis via activating epidermal TLR4/IL-36R crosstalk / S. Shao, H. Fang, E. Dang [et al.] // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – Article 746.
2. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study / J. Shapiro, A. D. Cohen, M. David [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – Vol. 56, issue 4. – P. 629–634.
3. Ng Y. S. VEGF function in vascular pathogenesis / Y. S. Ng, D. Krilleke, D. T. Shima // *Exp. Cell Res.* – 2006. – Vol. 312, issue 5. – P. 527–537.
4. Expression of angiogenic factors in psoriasis vulgaris / L. Sankar, D. Arumugam, S. Boj, P. Pradeep // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2017. – Vol. 11, issue 3. – P. EC23–EC27.
5. Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphisms (rs699947, rs833061, and rs2010963) and psoriatic risk in South Indian Tamils / A. Sudhesan, M. Rajappa, L. Chandrashekar [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2017. – Vol. 78, issue 10. – P. 657–663.
6. miR-203 contributes to IL17induced VEGF secretion by targeting SOCS3 in keratinocytes / Y. Xu, Y. Ji, X. Lan [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2017. – Vol. 16, issue 6. – P. 8989–8996.
7. The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis / O. Boyman, C. Conrad, G. Tonel [et al.] // *Trends Immunol.* – 2007. – Vol. 28, issue 2. – P. 51–57.
8. Heidenreich R. Angiogenesis: the new potential target for the therapy of psoriasis / R. Heidenreich, M. Rocken, K. Ghoreschi // *Drug News Perspect.* – 2018. – Vol. 21, issue 2. – P. 97–105.

**References**

1. Shao S., Fang H., Dang E., Xue K., Zhang J., Li B. et al. (2019). Neutrophil extracellular traps promote inflammatory responses in psoriasis via activating epidermal TLR4/IL-36R crosstalk. *Front. Immunol.*, vol. 10, article 746. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00746, PMID: 31024570, PMCID: PMC6460719.
2. Shapiro J., Cohen A.D., David M., Hodak E., Chodik G., Viner A. et al. (2007). The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 56, issue 4, pp. 629–634. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.09.017, PMID: 17157411.
3. Ng Y.S., Krilleke D., Shima D.T. (2006). VEGF function in vascular pathogenesis. *Exp. Cell Res.*, vol. 312, issue 5, pp. 527–537. DOI: 10.1016/j.yexcr.2005.11.008, PMID: 16330026.
4. Sankar L., Arumugam D., Boj S., Pradeep P. (2017). Expression of angiogenic factors in psoriasis vulgaris. *J. Clin. Diagn. Res.*, vol. 11, issue 3, pp. EC23–EC27. DOI: 10.7860/JCDR/2017/23039.9525, PMID: 28511390, PMCID: PMC5427316.
5. Sudhesan A., Rajappa M., Chandrashekar L., Ananthanarayanan P.H., Thappa D.M., Satheesh S., Chandrasekaran A. (2017). Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphisms (rs699947, rs833061, and rs2010963) and psoriatic risk in South Indian Tamils. *Hum. Immunol.*, vol. 78, issue 10, pp. 657–663. DOI: 10.1016/j.humimm.2017.08.004, PMID: 28803785.
6. Xu Y., Ji Y., Lan X., Gao X., Chen H.D., Geng L. (2017). miR-203 contributes to IL17induced VEGF secretion by targeting SOCS3 in keratinocytes. *Mol. Med. Rep.*, vol. 16, issue 6, pp. 8989–8996. DOI: 10.3892/mmr.2017.7759, PMID: 29039484.
7. Boyman O., Conrad C., Tonel G., Gilliet M., Nestle F.O. (2007). The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. *Trends Immunol.*, vol. 28, issue 2, pp. 51–57. DOI: 10.1016/j.it.2006.12.005, PMID: 17197238.
8. Heidenreich R., Rocken M., Ghoreschi K. (2018). Angiogenesis: the new potential target for the therapy of psoriasis. *Drug News Perspect.*, vol. 21, issue 2, pp. 97–105. DOI: 10.1358/dnp.2008.21.2.1188196, PMID: 18389101.

**В.В. Почернина**

**РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА СОСУДОВ В РАЗВИТИИ РАЗНЫХ ФОРМ ПСОРИАЗА**

Исследованы изменения содержания эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) в сыворотке крови больных различными клиническими формами псориаза. VEGF является ключевым ангиогенным фактором, который отвечает за образование новых кровеносных сосудов в псориатических бляшках. После обследования 96 пациентов выявлено, что уровень VEGF в сыворотке крови больных вульгарным псориазом составлял  $(189,8 \pm 11,6)$  пг/мл (при локализованном варианте течения – IPsV) и  $(412,6 \pm 17,2)$  пг/мл (при диффузном варианте течения – dPsV), наиболее высокие показатели VEGF были определены при пустулезной форме псориаза (PsP) –  $(469,4 \pm 18,3)$  пг/мл и при эритродермической форме (PsE) –  $(443,2 \pm 17,5)$  пг/мл ( $p < 0,01$  по сравнению с показателем группы контроля). Установлено существенное увеличение уровня VEGF в крови больных каплевидной, диффузной, эритродермической и пустулезной формами псориаза (PsG, dPsV, PsE и PsP) в прогрессирующей стадии заболевания – в 2,0; 2,4; 2,5 и 2,7 раза соответственно по сравнению с контрольными значениями.

**Ключевые слова:** псориаз, клинические формы, эндотелиальный фактор роста сосудов, площадь поражения.

**V.V. Pochernnina**

**THE ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF VARIOUS FORMS OF PSORIASIS**

One of the biological markers of endothelial dysfunction is vascular endothelial growth factor (VEGF). VEGF can be produced by various cell types, including macrophages, keratinocytes, and plays an important role in the normal physiological functions of the body. This factor has been shown to have antiapoptotic effects. VEGF is a key angiogenic factor responsible for the formation of new blood vessels in psoriatic plaques. Changes in VEGF in patients with various clinical forms of psoriasis were investigated. After examination of 96 patients it was found that the level of VEGF in the serum of patients with psoriasis vulgaris was  $(189.8 \pm 11.6)$  pg/ml (in the localized variant – IPsV) and  $(412.6 \pm 17.2)$  pg/ml (in diffuse variant – dPsV), the highest VEGF values were determined at pustular psoriasis (PsP) –  $(469.4 \pm 18.3)$  pg/ml and erythrodermic form of psoriasis (PsE) –  $(443.2 \pm 17.5)$  pg/ml ( $p < 0.01$  compared with data of the control group). Studies have shown a significant increase in VEGF levels in the blood of patients with drop-shaped, diffuse, erythrodermic and pustular forms of psoriasis (PsG, dPsV, PsE and PsP) in the advanced stage of the disease in 2.0 times, 2.4 times, 2.5 times and in 2.7 times compared to control values. Analysis of VEGF measurement depending on the frequency of recurrence of psoriasis revealed a significant increase in VEGF levels in patients with psoriasis in the advanced stage, recurrence of the disease occurred more often than twice a year relative to similar recurrences 1–2 times a year ( $p < 0,01$ ), which can be explained by the fact that synthesized in the damaged area of skin VEGF enters the systemic bloodstream and affects the permeability of microvascular throughout the body, so the analysis of VEGF levels in patients with severe psoriasis and frequent recurrences may be one of the prognostic criteria for adverse disease.

**Keywords:** psoriasis, clinical forms, vascular endothelial growth factor, lesion area.

Надійшла 17.12.20

**Відомості про автора**

Почернина Валерія Вадимівна – асистент кафедри дерматології, венерології і СНІДу Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61002, м. Харків, узвіз Куликівський, 15, кафедра дерматології, венерології і СНІДу Харківського національного медичного університету.

Тел.: +38(093)973-03-59.

E-mail: valeriapochernina@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2701-5125>.