

УДК 616.517-092

DOI: 10.15587/2313-8416.2016.61155

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА ПРИ ПСОРИАЗЕ

© Л. А. Болотная, Е. И. Сариян, А. А. Лопандина

*Изучено содержание сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в крови 35 больных псориазом. Выявлено повышение уровня VEGF в 3,4–7,9 раза в зависимости от стадии, распространенности, степени тяжести, длительности и частоты обострений дерматоза. Установлена прямая корреляционная зависимость между VEGF, индексом распространенности и тяжести псориаза, частотой рецидивов. Обсуждается роль VEGF в патогенезе псориаза*

**Ключевые слова:** псориаз вульгарный, патогенез, ангиогенез, сосудистый эндотелиальный фактор роста, клинические проявления

*Recent studies have shown that psoriasis is related to angiogenesis-dependent diseases since the activation of T-lymphocytes leads to a marked expansion of the skin capillaries damaged skin. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the powerful promoter of angiogenesis.*

**The aim of the research** was to study the VEGF level in the serum of patients with various manifestations of vulgaris plaques psoriasis.

**Methods of research.** We observed 35 patients with psoriasis at the age of 19–44 years. The clinical picture was characterized by limited (31.4 %) and dissemination (68.6 %) skin process, plaques rash, staying in the progressive (57.1 %) and stationary (42.9 %) stages. PASI ranged from 7.8 to 23.6 points (on average – 14.6±0.7 points). Patients with relapsed more than two times per year are dominated.

VEGF level was determined in the serum by ELISA. Statistical analysis of the results was performed using non-parametric methods and parametric statistics.

**Results.** VEGF revealed an increase in blood of patients with psoriasis 3.4–7.9 times ( $p<0.05$ ) relative to the index in the control group. The degree of VEGF changes depended on the stage, the prevalence, severity and frequency of recurrence of the psoriasis.

**Conclusions.** VEGF levels in the blood increased significantly more in the advanced stage, when the process of propagation, severe and frequent relapses psoriasis (more than two times per year) compared to the same in the stationary phase, a limited process of mild to moderate severity, recurrences 1–2 times per year. Pathogenetic significance of the main angiogenic factors in psoriasis confirms the correlation between VEGF and the clinical manifestations of the disease

**Keywords:** psoriasis vulgaris, pathogenesis, angiogenesis, vascular endothelial growth factor, clinical manifestations

### 1. Введение

Псориаз является одной из наиболее важных медико-социальных проблем современной дерматологии. Пристальный интерес к псориазу – наиболее распространенному хроническому дерматозу с высокой частотой популяционной встречаемости (1,5–3 %), обусловлен не только высоким удельным весом среди других кожных болезней (15–20 %), но и учащением тяжелых форм, трудно поддающихся лечению и нередко приводящих к инвалидизации [1, 2]. Исследования последних лет, посвященные динамике прогрессирования псориаза, показали, что

одним из важнейших факторов патогенеза является несбалансированная васкуляризация [3–5]. Клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе патологического ангиогенеза, интенсивно изучаются в дерматологии (красный плоский лишай, алопеции и др.) [6, 7]. Выявлена прямая корреляционная связь степени пролиферативной активности клеток эпидермиса в псориазических папулах с выраженностью извилистости, дилатации сосудов и сопутствующей периваскулярной инфильтрацией [8]. Наименее изученной функцией эндотелия при псориазе является регуляция роста сосудов, осуществляемая с помо-

щью ростовых факторов, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, но резко усиливается при активации эндотелия.

Одним из мощных промоторов ангиогенеза является васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) – потенциальный митоген для эпителиальных клеток, макрофагов, фибробластов, клеток кровеносных и лимфатических сосудов [9, 10]. Важная роль ангиогенеза в развитии псориаза указывает на перспективность дальнейшего изучения этого процесса и роли VEGF в патогенезе дерматоза.

## 2. Обоснование исследования

В настоящее время псориаз рассматривается как хронический дерматоз мультифакторной природы, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалением в дерме, изменениями в различных органах [11, 12]. Установлена ведущая роль врожденного иммунного цитокинового ответа в развитии дерматоза, при этом одним из звеньев иммунных изменений является девиация цитокинового профиля, преимущественно по Th1/Th17-типу с доминирующими цитокинами – интерлейкинами (ИЛ) 1, 6, фактором некроза опухоли (TNF)  $\alpha$  и др. [13].

Ангиогенез как многоклеточный феномен включает пролиферацию капиллярных эндотелиальных клеток, их инвазию в сосудистый матрикс и образование капиллярных трубок. Главным механизмом регуляции процессов ангиогенеза является высвобождение ангиогенных факторов, под их действием происходит активация эндотелиоцитов и миграция за пределы базальной мембраны с формированием ответвлений основных сосудов [3, 7]. В здоровом организме существует баланс между активаторами и ингибиторами роста новых кровеносных сосудов, при многих заболеваниях (эндометриоз, опухолевый рост) организм теряет контроль над поддержанием равновесия. Немногочисленные работы посвящены этой проблеме при псориазе [5, 9, 14, 15].

Изучение и оценка состояния ангиогенеза у детей, страдающих псориазом, выявили повышение уровня экспрессии VEGF и инсулиноподобного фактора роста (IGF) I, при этом повышение IGF II во всех возрастных группах оказалось недостоверным [16]. Выявлена тесная корреляция между исходными величинами PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и концентрацией VEGF в сыворотке крови больных экссудативным псориазом [14]. У пациентов с тяжелой формой псориаза отмечено нарушение системной регуляции VEGF из-за полиморфных вариантов рецепторов к VEGF в активированных кератиноцитах [17, 18]. Взаимодействие между VEGF и ангиопоэтин/тирозинкиназа рецептором 2 (Tie-2) эндотелия при псориазе, вероятно, опосредуется TNF  $\alpha$  [17]. Результаты современных исследований показали, что фототерапия, инфликсимаб оказывают позитивное влияние на клиническое течение дерматоза и обладают анти-VEGF-активностью посредством подавления взаимодействия VEGF/ангиопоэтин/Tie-2

[5, 19]. Изменения уровня VEGF, принимающего участие в регуляции роста сосудов, свидетельствует о расстройстве функционального состояния эндотелия у больных псориазом. Определение содержания VEGF, изучение взаимосвязи динамики показателя с клиническими проявлениями дерматоза, является актуальным.

## 3. Цель и задачи исследования

Исследовать уровень VEGF в сыворотке крови больных с различными проявлениями обычного псориаза с учетом стадии, распространенности, частоты рецидивов дерматоза.

## 4. Материалы и методы исследований

Работа выполнена в КВОЗ «Харьковский городской кожно-венерологический диспансер № 4» и ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины» (клинические базы кафедры дерматовенерологии ХМАПО). Под наблюдением находилось 35 больных псориазом в возрасте 19–44 лет (средний возраст –  $36,2 \pm 2,4$  года), из них 20 мужчин и 15 женщин. Клиническая картина кожного процесса соответствовала обычному псориазу и характеризовалась ограниченными (31,4 %) или распространенными (68,6 %) бляшечными высыпаниями, находящимися в прогрессирующей (57,1 %) и стационарной (42,9 %) стадиях. PASI колебался от 7,8 до 23,6 баллов (в среднем –  $14,6 \pm 0,7$  баллов). При легкой степени тяжести ( $n=10$ ) PASI составил  $8,5 \pm 0,6$ , при умеренной ( $n=17$ ) –  $15,5 \pm 0,9$  и тяжелой ( $n=8$ ) –  $21,0 \pm 1,2$  баллов. Дерматоз имел рецидивирующее течение, преобладали больные с рецидивами три и более раз за год.

Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц в возрасте 20–36 лет (средний возраст –  $33,8 \pm 1,6$  года).

Содержание VEGF в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов ИФА-БЕСТ производства ООО «Вектор-Бест» (Россия). Статистический анализ результатов осуществлялся с помощью прикладных программ Microsoft Office Excel та StatSoft Statistica 6.0 с использованием методов непараметрической и параметрической статистики (критерий вариационного размаха и критерий Диксона, критерий Манна-Уитни, критерий  $\chi^2$ , корреляционный анализ Спирмена).

## 5. Результаты исследований

Уровень VEGF в сыворотке крови больных обычным псориазом колебался от 146,7 до 812,5 пг/мл, в среднем составил  $304,24 \pm 32,16$  пг/мл и достоверно отличался от показателя у практически здоровых лиц ( $52,17 \pm 4,22$  пг/мл,  $p < 0,01$ ), который варьировал в пределах 36,57–89,05 пг/мл. У 83,9 % больных содержание VEGF превышало 200 пг/мл (более чем в 3 раза относительно контрольной группы).

Результаты определения уровня VEGF в крови больных псориазом с учетом клинических особенностей дерматоза представлены в табл. 1.

Таблица 1  
Содержание сосудистого эндотелиального фактора роста в крови больных с различными клиническими проявлениями обычного псориаза (M±m)

Группы обследования		VEGF, пг/мл	p
Больные с различными проявлениями псориаза:		–	–
стадия	прогрессирующая, n=20	356,53±41,26*	<0,01
	стационарная, n=15	220,41±26,37	<0,01
распространенность	ограниченный, n=11	166,59±18,24	<0,05
	распространенный, n=24	352,38±42,61**	<0,001
степень тяжести	легкая, n=10	180,81±21,06	<0,05
	умеренная, n=17	305,21±38,11*	<0,01
	тяжелая, n=8	432,13±50,48**	<0,001
длительность, годы	от 1 до 5, n=10	334,21±39,17	<0,01
	от 5 до 10, n=9	262,32±24,07	<0,01
	более 10, n=16	283,47±35,28	<0,01
частота рецидивов за год	1–2 раза, n=14	257,68±24,61	<0,01
	чаще 2 раз, n=21	426,20±43,15*	<0,001
Контрольная группа, n=15		53,17±4,22	–

Примечание: Отличия достоверны между показателями у больных в зависимости от стадии, распространенности, степени тяжести, длительности и частоты рецидивов при  $p < 0,05$  – \*, при  $p < 0,01$  – \*\*

Клинико-патогенетическую роль VEGF у больных обычным псориазом подтверждает существование тесных корреляционных связей показателя с клиническими параметрами ( $r_{\text{VEGF-PASI}} = 0,78$ ,  $r_{\text{VEGF-частота рецидивов}} = 0,71$ ,  $p < 0,05$ ).

## 6. Обсуждение результатов

Проведенные исследования выявили значительное (в 3,4–7,9 раза) повышение содержания VEGF в крови больных обычным псориазом с различными клиническими проявлениями. Степень изменения показателя зависела от стадии, распространенности, тяжести и частоты рецидивирования дерматоза.

Установлено существенное повышение уровня VEGF у больных в прогрессирующую стадию дерматоза по сравнению со стационарной ( $p < 0,05$ ), при распространенном псориазе – относительно ограниченного процесса ( $p < 0,01$ ). Уменьшение содержания VEGF в 1,6 раза в стационарной стадии дерматоза относительно прогрессирующей, вероятно, связано со снижением активности ангиогенеза в пораженной коже и остановкой роста псориазных высыпаний. Обращает внимание резкое повышение содержания VEGF в крови пациентов с тяжелой степенью тяжести дерматоза относительно аналогичного показателя при легкой ( $p < 0,01$ ) и средней ( $p < 0,05$ ) степени тяжести болезни. Достоверных отличий между показателями у пациентов с разной длительностью болезни не установлено ( $p > 0,05$ ). Анализ изменений VEGF в зависимости частоты рецидивов дерматоза выявил существенное повышение значения показателя у больных с обострениями чаще двух раз в течение года относительно аналогичного при рецидивах 1–2 раза за

год ( $p < 0,01$ ). В связи с наличием сведений о том, что VEGF, синтезированный в поврежденной ткани (коже), поступает в системный кровоток и усиливает проницаемость микрососудов внутренних органов [20], анализ уровня VEGF у пациентов с тяжелым псориазом и частыми рецидивами (более двух раз за год), который превышает в 6–8 раз показатель у здоровых лиц, может быть прогностическим фактором неблагоприятного течения заболевания.

Некоторые исследователи считают, что псориаз является ангиогенез-зависимым заболеванием, так как активация Т-лимфоцитов приводит к выраженному расширению кожных капилляров поврежденной кожи [4, 20]. Основной особенностью ангиогенеза при псориазе является наличие усиленной пролиферации эндотелиальных клеток. Предполагают, что в поврежденной псориазом коже существует несколько механизмов индукции ангиогенеза и ряд ангиогенных факторов, которые могут действовать синергично. В настоящее время признано, что кератиноциты эпидермиса больных псориазом являются основным источником проангиогенных факторов (цитокинов) – ИЛ 1, 6, 8, TNF  $\alpha$ , трансформирующего фактора роста  $\beta$ , VEGF [21, 22].

Клинико-патогенетическую роль VEGF при обычном псориазе подтверждает наличие тесной корреляционной связи показателя с некоторыми клиническими параметрами (PASI, частота рецидивов). Увеличение содержания основного ростового ангиогенного фактора в крови больных псориазом, с одной стороны, свидетельствует об активной пролиферации сосудов (патологический ангиогенез), с другой – об эндотелиальной дисфункции, которая может быть определена как неадекватное (усиленное или сниженное) образование в эндотелии биологически активных веществ. Как и в случае солидных опухолей, ангиогенез не может быть первичным звеном патогенеза заболевания, однако выяснение биохимических путей, вызывающих ангиопрлиферацию, может раскрыть новые мишени для терапевтического воздействия.

## 7. Выводы

1. У больных обычным псориазом выявлено значительное увеличение в сыворотке крови содержания VEGF по сравнению с показателем у лиц контрольной группы. Более существенное повышение уровня VEGF происходит в прогрессирующей стадии, при распространенном процессе, тяжелой степени и рецидивах дерматоза чаще двух раз за год.

2. Выявленные корреляционные связи между VEGF и клиническими проявлениями дерматоза (PASI, стадия, распространенность, степень тяжести, частота рецидивов) свидетельствуют о патогенетическом значении нарушений основного ангиогенного фактора при псориазе.

3. Перспективой дальнейших исследований является изучение механизмов ангиогенеза, что расширит представления о патогенезе псориаза и позволит выявить новые мишени патогенетической терапии.

## Литература

1. Болотная, Л. А. Практическая дерматология [Текст]: уч. пос. / Л. А. Болотная и др.; под общ. ред. проф. Л. А. Болотной. – Х.: С.А.М., 2015. – 278 с.
2. Кондратьева, Н. Н. Терапия больных псориазом: современный взгляд на проблему [Текст] / Н. Н. Кондратьева, Я. А. Рассказов, А. Л. Бакулев // Практическая медицина. – 2013. – № 1-4 (13). – С. 28–32.
3. Спринджук, М. В. Ангиогенез [Текст] / М. В. Спринджук // Морфология. – 2010. – Т. IV, № 3. – С. 4–13.
4. Canavese, M. Vascular endothelial growth factor and psoriasis pathogenesis: major culprit, treatment target, or possible biomarker? [Text] / M. Canavese, J. Schaub // International Journal of Clinical Reviews. – 2011. doi: 10.5275/ijcr.2011.07.05
5. Young, H. Vascular endothelial growth factor inhibitors: investigational therapies for the treatment of psoriasis [Text] / H. Young, A. Weidmann, A. Crawshaw, E. Byrne // Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. – 2013. – P. 233. doi: 10.2147/ccid.s35312
6. Олисова, О. Ю. Андрогенетическая алопеция [Текст] / О. Ю. Олисова, Н. Г. Кочергин, Е. Ю. Вертиева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 3. – С. 53–57.
7. Carmeliet, P. Angiogenesis in life, disease and medicine [Text] / P. Carmeliet // Nature. – 2005. – Vol. 438, Issue 7070. – P. 932–936. doi: 10.1038/nature04478
8. Ибрагимов, О. Д. Патоморфологические показатели пролиферативной активности кожи у больных псориазом [Текст] / О. Д. Ибрагимов // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2008. – № 4. – С. 87–92.
9. Kuroda, K. Altered expression of angiopoietins and Tie2 endothelium receptor in psoriasis [Text] / K. Kuroda, A. Sapadin, R. Fleischmajer, M. Lebowitz // Journal of Investigative Dermatology. – 2005. – Vol. 116, Issue 5. – P. 713–720. doi: 10.1046/j.1523-1747.2001.01316.x
10. Walsh, D. A. Pathophysiological mechanisms of angiogenesis [Text] / D. A. Walsh // Advances in Clinical Chemistry. – 2007. – P. 187–221. doi: 10.1016/s0065-2423(07)44006-9
11. Толмачева, Н. В. Современный взгляд на этиологию и патогенез псориаза [Текст] / Н. В. Толмачева, А. С. Анисимова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 2118–2121.
12. Raut, A. C. Psoriasis clinical implications and treatment: a review / A. S. Raut, R. H. Prabhu, V. B. Patravale // Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems. – 2013. – Vol. 30, Issue 3. – P. 183–216. doi: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.2013005268
13. Смольникова, Н. В. Особенности иммунопатогенеза псориаза и псориазического артрита [Текст] / Н. В. Смольникова, С. В. Смирнова, А. А. Барило // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-7. – С. 1443–1447.
14. Айвазова, Т. В. Особенности ангиогенеза больных экссудативной формой псориаза [Текст] / Т. В. Айвазова, Н. Е. Кушлинский, Ю. Н. Перламуртов // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 3. – С. 8–11.
15. Marina, M. E. VEGF involvement in psoriasis [Text] / M. E. Marina, I. I. Roman, A.-M. Constantin, C. M. Miha, A. D. Tătaru // Clujul Medical. – 2015. – Vol. 88, Issue 3. – P. 247. doi: 10.15386/cjmed-494
16. Намазова, Л. С. Особенности ангиогенеза и обоснование патогенетической терапии у детей, страдающих псориазом [Текст] / Л. С. Намазова, Л. П. Мазитова, Н. Н. Мурашкин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 1. – С. 81–87.
17. Detmar, M. Evidence for Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) as a Modifier Gene in Psoriasis [Text] / M. Detmar // Journal of Investigative Dermatology. – 2004. – Vol. 122, Issue 1. – P. xiv–xv. doi: 10.1046/j.0022-202x.2003.22140.x
18. Young, H. S. Single-Nucleotide Polymorphisms of Vascular Endothelial Growth Factor in Psoriasis of Early Onset [Text] / H. S. Young, M. Bhushan, C. E. M. Griffiths, A. M. Summers, P. E. C. Brenchley // Journal of Investigative Dermatology. – 2004. – Vol. 122, Issue 1. – P. 209–215. doi: 10.1046/j.0022-202x.2003.22107.x
19. Markham, T. Resolution of endothelial activation and down-regulation of Tie2 receptor in psoriatic skin after infliximab therapy [Text] / T. Markham, R. Mullan, L. Golden-Mason, S. Rogers, B. Bresnihan, O. FitzGerald et. al // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2006. – Vol. 54, Issue 6. – P. 1003–1012. doi: 10.1016/j.jaad.2006.01.038
20. Creamer, D. Mediation of systemic vascular hyperpermeability in severe psoriasis by circulating vascular endothelial growth factor [Text] / D. Creamer, M. Allen, R. Jaggar, R. Stevens, R. Bicknell, J. Barker // Archives of Dermatology. – 2002. – Vol. 138, Issue 6. doi: 10.1001/archderm.138.6.791
21. Carmeliet, P. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis [Text] / P. Carmeliet, R. K. Jain // Nature. – 2011. – Vol. 473, Issue 7347. – P. 298–307. doi: 10.1038/nature10144
22. Forough, R. New frontiers in angiogenesis [Text] / R. Forough. – Netherlands: Springer, 2006. – 205 p. doi: 10.1007/1-4020-4327-9
23. Moens, S. The multifaceted activity of VEGF in angiogenesis – Implications for therapy responses [Text] / S. Moens, J. Goveia, P. C. Stapor, A. Rita Cantelmo, P. Carmeliet // Cytokine & Growth Factor Reviews. – 2014. – Vol. 25, Issue 4. – P. 473–482. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.009

## References

1. Bolotnaja, L. A. et. al; Bolotnaja, L. A. (Ed.) (2015). Prakticheskaja dermatologija. Kharkiv: S.A.M., 278.
2. Kondrat'eva, N. N., Rasskazov, Ja. A., Bakulev, A. L. (2013). Terapija bol'nyh psoriazom: sovremennij vzgljad na problemu. Prakticheskaja medicina, 1-4 (13), 28–32.
3. Sprindzhuk, M. V. (2010). Angiogenez. Morfologija, IV (3), 4–13.
4. Canavese, M., Schaub, J. (2011). Vascular Endothelial Growth Factor and Psoriasis Pathogenesis: Major Culprit, Treatment Target, or Possible Biomarker? International Journal of Clinical Reviews. doi: 10.5275/ijcr.2011.07.05
5. Young, H., Weidmann, A., Crawshaw, A., Byrne, E. (2013). Vascular endothelial growth factor inhibitors: investigational therapies for the treatment of psoriasis. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 233. doi: 10.2147/ccid.s35312
6. Olishova, O. Ju., Kochergin, N. G., Vertieva, E. Ju. (2013). Androgeneticheskaja alopecija. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej, 3, 53–57.
7. Carmeliet, P. (2005). Angiogenesis in life, disease and medicine. Nature, 438 (7070), 932–936. doi: 10.1038/nature04478

8. Ibragimov, O. D. (2008). Patomorfologicheskie pokazateli proliferativnoj aktivnosti kozhi u bol'nyh psoriazom. *Novosti dermatovenerologii i reproductivnogo zdorov'ja*, 4, 87–92.
9. Kuroda, K., Sapadin, A., Shoji, T., Fleischmajer, R., Leibold, M. (2001). Altered Expression of Angiopoietins and Tie2 Endothelium Receptor in Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, 116 (5), 713–720. doi: 10.1046/j.1523-1747.2001.01316.x
10. Walsh, D. A. (2007). Pathophysiological Mechanisms of Angiogenesis. *Advances in Clinical Chemistry*, 187–221. doi: 10.1016/s0065-2423(07)44006-9
11. Tolmacheva, N. V., Anisimova, A. S. (2015). Sovremennyj vzgljad na jetiologiju i patogenez psoriaza. *Fundamental'nye issledovanija*, 1, 2118–2121.
12. Raut, A. S., Prabhu, R. H., Patravale, V. B. (2013). Psoriasis Clinical Implications and Treatment: A Review. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 30 (3), 183–216. doi: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.2013005268
13. Smol'nikova, N. V., Smirnova, S. V., Barilo, A. A. (2015). Osobennosti immunopatogeneza psoriaza i psoriaticeskogo artrita. *Fundamental'nye issledovanija*, 1-7, 1443–1447.
14. Ajvazova, T. V., Kushlinskij, N. E., Perlamutrov, Ju. N. (2008). Osobennosti angiogeneza bol'nyh jekksudativnoj formoj psoriaza. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija*, 3, 8–11.
15. Marina, M. E., Roman, I. I., Constantin, A.-M., Miha, C. M., Tătaru, A. D. (2015). VEGF involvement in psoriasis. *Clujul Medical*, 88 (3), 247. doi: 10.15386/cjmed-494
16. Namazova, L. S., Mazitova, L. P., Murashkin, N. N. (2009). Osobennosti angiogeneza i obosnovanie patogeneticheskoy terapii u detej, stradajushih psoriazom. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 1, 81–87.
17. Detmar, M. (2004). Evidence for Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) as a Modifier Gene in Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, 122 (1), xiv–xv. doi: 10.1046/j.0022-202x.2003.22140.x
18. Young, H. S., Bhushan, M., Griffiths, C. E. M., Summers, A. M., Brenchley, P. E. C. (2004). Single-Nucleotide Polymorphisms of Vascular Endothelial Growth Factor in Psoriasis of Early Onset. *Journal of Investigative Dermatology*, 122 (1), 209–215. doi: 10.1046/j.0022-202x.2003.22107.x
19. Markham, T., Mullan, R., Golden-Mason, L., Rogers, S., Bresnihan, B., FitzGerald, O. et al (2006). Resolution of endothelial activation and down-regulation of Tie2 receptor in psoriatic skin after infliximab therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54 (6), 1003–1012. doi: 10.1016/j.jaad.2006.01.038
20. Creamer, D., Allen, M., Jaggar, R., Stevens, R., Bicknell, R., Barker, J. (2002). Mediation of Systemic Vascular Hyperpermeability in Severe Psoriasis by Circulating Vascular Endothelial Growth Factor. *Archives of Dermatology*, 138 (6). doi: 10.1001/archderm.138.6.791
21. Carmeliet, P., Jain, R. K. (2011). Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 473 (7347), 298–307. doi: 10.1038/nature10144
22. Forough, R. (2006). *New frontiers in angiogenesis*. Netherlands: Springer, 205. doi: 10.1007/1-4020-4327-9
23. Moens, S., Goveia, J., Stapor, P. C., Cantelmo, A. R., Carmeliet, P. (2014). The multifaceted activity of VEGF in angiogenesis – Implications for therapy responses. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 25 (4), 473–482. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.009

*Дата надходження рукопису 14.01.2016*

**Болотная Людмила Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра дерматовенерологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176  
E-mail: bolotnaya1@rambler.ru

**Сариан Елена Игоревна**, кандидат медицинских наук, ассистент, кафедра дерматовенерологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176  
E-mail: sarianelena@rambler.ru

**Лопандина Анна Александровна**, врач-дерматовенеролог, КВОЗ «Харьковский городской кожно-венерологический диспансер № 4», ул. Морозова, 2, г. Харьков, Украина, 61036  
E-mail: lopland@rambler.ru