



¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

² Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии

³ Университетская диагностическая лаборатория, Москва

Общие механизмы и медиаторы воспаления в развитии атеросклероза и псориаза

В.В. Соболев^{1,2,3}, М.Е. Саутин², А.Л. Пирузян², А.Г. Соболева², И.М. Корсунская²

Адрес для переписки: Ирина Марковна Корсунская, marykor@bk.ru

Псориаз признан одним из факторов атеросклеротического поражения артерий. Патогенетические связи между данными заболеваниями в большей степени обусловлены системным воспалением и/или нарушением метаболической регуляции, ассоциированной с воспалением. Эти данные могут служить обоснованием разработки препаратов, эффективно воздействующих как на псориаз, так и на атеросклеротический процесс.

Ключевые слова: псориаз, атеросклероз, медиаторы воспаления, метаболические нарушения

Псориаз – заболевание, которое характеризуется гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалительной реакцией в дерме и различными изменениями в других органах и системах [1]. Речь, в частности, идет об иммунологических, биохимических, сосудистых и неврологических нарушениях.

В настоящее время псориаз квалифицируется как иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи [2].

Установлено, что пациенты с псориазом в большей степени подвержены развитию системных коморбидных состояний, прежде всего сердечно-сосудистых патологий [3–5].

Согласно теории В.В. Davidovici и соавт. (2010) цитокины, синте-

зируемые локально при псориазическом поражении кожи, при попадании в системный кровоток могут оказывать провоспалительное воздействие на другие органы и ткани, вызывая системное воспаление [2].

Диапазон воспалительных молекул, синтезируемых при псориазе, регулируется Т-хелперами (Th) 1 и 17, интерфероном гамма, интерлейкинами (IL) 17A и 22, каждый из которых приводит к образованию характерных продуктов воспаления в кератиноцитах и других типах клеток поврежденной кожи [6].

В то же время известно, что эффективное лечение псориаза снижает уровень циркулирующих цитокинов, таких как фактор некроза опухоли и IL-1, повышенный уровень которых ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Прямая связь между метаболическими нарушениями и изме-



нениями сердечно-сосудистой системы при псориазе не выявлена. Однако псориаз и атеросклероз имеют сходную гистологическую картину, в которую вовлечены Th, макрофаги и моноциты. Так, перемещение лейкоцитов через эндотелий наблюдается как в псориазических, так и в атеросклеротических бляшках. Нестабильные псориазические и атеросклеротические бляшки содержат большое количество активированных Th, экспрессирующих цитокины, включая локальную и системную экспрессию молекул адгезии и эндотелинов. Th-17, секретирующие IL-17, играют важную роль в патогенезе псориаза и активации воспаления в различных органах и системах [8, 9]. IL-17 всегда повышен в плазме крови пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и всегда экспрессируется на животных моделях с возрастными изменениями коронарных артерий, восприимчивых к ишемии [10, 11].

Такие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, как ожирение, диабет, артериальная гипертензия, могут развиваться при участии триггеров, локализующихся в воспаленной коже, жировой ткани [12]. В частности, повышенный уровень С-реактивного белка обуславливает синтез печенью большого количества IL-6, попадающего в дальнейшем в кровеносное русло.

При исследовании генома идентифицирован 21 локус генов, причастных к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [13]. При этом ни один из них не находится в локусах предрасположенности к развитию псориаза.

Сказанное выше подтверждает, что патогенетическая связь между данными заболеваниями в большей степени обусловлена системным воспалением и/или нарушением метаболической регуляции, ассоциированным с воспалением.

Результаты исследования иммунной системы и эндотелия сосудов свидетельствуют о наличии воспаления в стенке сосудов на всех стадиях атеросклеротического процесса – начиная с формирования тучных клеток и заканчивая разрывом атеросклеротической бляшки [14].

Эпидемиологические исследования подтверждают роль воспаления в развитии атеросклероза: обследованы пациенты, перенесшие острое нарушение кровообращения, а также клинически здоровые лица, у которых обнаружен С-реактивный белок (использовался в качестве предиктора риска развития сосудистых осложнений) [15].

Обследование пациентов, страдающих ревматоидным артритом, воспалительными заболеваниями кишечника, а также пациентов стоматологических клиник показало, что риск развития сосудистых заболеваний повышается при наличии системных хронических воспалительных заболеваний [16, 17].

Обобщение данных лабораторных и клинических исследований привело к переосмыслению патогенеза атеросклероза.

Кратко каскад событий, которые предшествуют формированию атеросклеротической и псориазической бляшек, можно описать следующим образом. Антигенпрезентирующие клетки активируют наивные Th в лимфатических узлах, что приводит к увеличению экспрессии ассоциированного с функцией лейкоцитов антигена 1 (LFA-1). Активированные Th мигрируют в кровеносные сосуды, прилипают к эндотелию и вместе с макрофагами накапливаются на его поверхности. LFA-1 и внутриклеточные молекулы адгезии 1 (ICAM-1) способствуют перемещению клеток из кровеносного русла. Активированные Th взаимодействуют с макрофагами, дендритными клетками и гладкомышечной тканью, секретируют хемокины и цитокины,

которые способствуют развитию воспаления. Все это приводит к образованию псориазических или атеросклеротических бляшек. Макрофаги в результате захвата окисленных липопротеинов низкой плотности трансформируются в тучные клетки. Данный каскад событий завершается формированием жировых полос в субэндотелии, в дальнейшем – атеросклеротических бляшек.

Известно, что вероятность острого инфаркта миокарда у пациентов с различными формами псориаза в два раза выше, чем у пациентов без псориаза [18]. У таких больных и более высокий уровень кальцификации коронарных артерий.

Кроме того, выявлена прямая связь между степенью псориазического поражения и риском развития сосудистых осложнений в различных возрастных группах. Указанный риск оказался выше у молодых пациентов с тяжелыми формами псориаза, чем у пожилых пациентов с более легкими его формами [19]. Такая зависимость может свидетельствовать о гетерогенном характере заболевания, поскольку в более молодом возрасте оно сопровождается и более тяжелыми формами аутоиммунных расстройств [18].

При псориазе вследствие системного действия воспалительных агентов поражаются и кожа, и эндотелий сосудов, и суставы. Заболевания сердечно-сосудистой системы часто встречаются у пациентов, страдающих ревматоидным [20, 21] и псориазическим артритом [22].

О наличии системного воспаления у пациентов с псориазом свидетельствует повышенный уровень ряда биомаркеров: С-реактивного белка [23], эндотелиального фактора роста сосудов [24], Р-селектина [25, 26].

У больных псориазом часто отмечается инсулинорезистентность. Поскольку инсулин – это вазоактивный гормон, его наличие в кровотоке вызы-



ваает вазодилатацию, аналогичную NO-зависимой дилатации сосудов.

Одним из механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений при псориазе признана активация фосфоинозитид-3-киназы, что приводит к фосфорилированию эндотелиальной NO-синтазы. Инсулин способен активировать проатерогенный MAP-киназный каскад в эндотелиальных клетках [27].

Эндотелиальная дисфункция обуславливает дисбаланс синтеза сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов. Следствие нарушения баланса – повышение уровня лейкоцитов, рост гладкомышечных клеток, нарушение коагуляции, воспаление стенки сосуда, развитие атеросклероза и тромбоз.

В коронарных артериях, пораженных атеросклерозом, нарушается вазодилатация, а парадоксальная вазоконстрикция приводит к дисфункции эндотелиальных клеток.

Связующее звено между инсулинорезистентностью и дисфункцией эндотелиальных клеток – рецептор инсулина 1 (IRS-1). IRS-1 считается одним из ключевых белков, направляющих действие инсулина на развитие метаболических эффектов,

например захват глюкозы адипоцитами и продуцирование эндотелиальными клетками NO [28].

Низкий клеточный уровень IRS-1 обнаруживается у пациентов с инсулинорезистентностью. Это может быть одной из причин раннего развития атеросклероза. Низкий уровень экспрессии IRS-1 также служит маркером повышенной ригидности артерий. Следовательно, гипергликемия, приводящая к окислительному стрессу и снижению IRS-1 в жировых и эндотелиальных клетках, способствует развитию инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции. Ультразвуковые методы исследования позволили обнаружить у больных псориазом признаки эндотелиальной дисфункции, в частности поток-зависимую дилатацию сосудов [29].

Инфильтрация, сопровождающаяся высвобождением цитокинов и ферментов (матриксных металлопротеиназ), приводит к разрушению межклеточного матрикса. Это сопровождается формированием более тяжелых повреждений фиброзной ткани и накоплением большого количества богатого жирами некротического дебриса и гладкомышечных клеток. Бляшка, скрытая

фиброзной покрывкой, становится источником дальнейших повреждений.

Под действием воспаления стабильная атеросклеротическая бляшка превращается в нестабильную. Такая бляшка является причиной тромбоэмболических нарушений с последующим развитием инфаркта миокарда и инсульта.

Таким образом, анализ исследований показал, что при очевидных отличиях псориаза от атеросклероза (локализация и симптоматика) их объединяет ряд особенностей патогенеза. Во-первых, процесс формирования как псориазической, так и атеросклеротической бляшки состоит из одних и тех же этапов. Во-вторых, ведущую роль в развитии указанных заболеваний играет воспаление [30]. В-третьих, схожесть изменений в цитокиновом статусе и липидного обмена свидетельствует о схожести механизмов, приводящих к поражению кожи при псориазе и сосудистой стенки при атеросклерозе [31].

Изложенные данные могут служить обоснованием разработки препаратов, эффективно воздействующих как на псориазический, так и на атеросклеротический процесс. ●

Литература

1. Gudjonsson J.E., Ding J., Johnston A. et al. Assessment of the psoriatic transcriptome in a large sample: additional regulated genes and comparisons with in vitro models // J. Invest. Dermatol. 2010. Vol. 130. № 7. P. 1829–1840.
2. Davidovici B.B., Sattar N., Prinz J. et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions // J. Invest. Dermatol. 2010. Vol. 130. № 7. P. 1785–1796.
3. Соболев В.В., Стародубцева Н.Л., Пирузян А.Л. и др. Сравнительное исследование экспрессии генов ATF-3 и ATF-4 в пораженных атеросклеротическим процессом сосудах и в коже при псориазическом процессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 151. № 6. С. 659–663.
4. Саутин М.Е., Соболева А.Г., Золотаренко А.Д. и др. Экспрессия матриксных металлопротеаз при псориазе и атеросклерозе // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013. № 1. С. 27–29.
5. Соболев В.В., Саутин М.Е., Свитич О.А. и др. Экспрессия гена MMP-12 при псориазе и атеросклерозе // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2014. № 30. С. 35–43.
6. Nograles K.E., Zaba L.C., Guttman-Yassky E. et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways // Br. J. Dermatol. 2008. Vol. 159. № 5. P. 1092–1102.
7. Zaba L.C., Cardinale I., Gilleaudeau P. et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses // J. Exp. Med. 2007. Vol. 204. № 13. P. 3183–3194.
8. Ariza M.E., Williams M.V., Wong H.K. Targeting IL-17 in psoriasis: from cutaneous immunobiology to clinical application // Clin. Immunol. 2013. Vol. 146. № 2. P. 131–139.
9. Martin D.A., Towne J.E., Kricorian G. et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings // J. Invest. Dermatol. 2013. Vol. 133. № 1. P. 17–26.



10. Ashlin T.G., Kwan A.P., Ramji D.P. Regulation of ADAMTS-1, -4 and -5 expression in human macrophages: differential regulation by key cytokines implicated in atherosclerosis and novel synergism between TL1A and IL-17 // *Cytokine*. 2013. Vol. 64. № 1. P. 234–242.
11. Hashmi S., Zeng Q.T. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease // *Coron. Artery Dis*. 2006. Vol. 17. № 8. P. 699–706.
12. Preis S.R., Pencina M.J., Hwang S.J. et al. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2009. Vol. 120. № 3. P. 212–220.
13. Arking D.E., Chakravarti A. Understanding cardiovascular disease through the lens of genome-wide association studies // *Trends Genet*. 2009. Vol. 25. № 9. P. 387–394.
14. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009. Vol. 54. № 23. P. 2129–2138.
15. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // *N. Engl. J. Med*. 1997. Vol. 336. № 14. P. 973–979.
16. Li Y., Jiang L., Zhang S. et al. Methotrexate attenuates the Th17/IL-17 levels in peripheral blood mononuclear cells from healthy individuals and RA patients // *Rheumatol. Int*. 2012. Vol. 32. № 8. P. 2415–2422.
17. Solomon D.H., Goodson N.J., Katz J.N. et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis*. 2006. Vol. 65. № 12. P. 1608–1612.
18. Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B. et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis // *JAMA*. 2006. Vol. 296. № 14. P. 1735–1741.
19. Mehta N.N., Azfar R.S., Shin D.B. et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database // *Eur. Heart J*. 2010. Vol. 31. № 8. P. 1000–1006.
20. Myasoedova E., Gabriel S.E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a step forward // *Curr. Opin. Rheumatol*. 2010. Vol. 22. № 3. P. 342–347.
21. Khan F., Galarraga B., Belch J.J. The role of endothelial function and its assessment in rheumatoid arthritis // *Nat. Rev. Rheumatol*. 2010. Vol. 6. № 5. P. 253–261.
22. Peters M.J., van der Horst-Bruinsma I.E., Dijkmans B.A., Nurmohamed M.T. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis // *Semin. Arthritis Rheum*. 2004. Vol. 34. № 3. P. 585–592.
23. Coimbra S., Oliveira H., Reis F. et al. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2010. Vol. 24. № 7. P. 789–796.
24. Detmar M., Brown L.F., Claffey K.P. et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis // *J. Exp. Med*. 1994. Vol. 180. № 3. P. 1141–1146.
25. Garbaraviciene J., Diehl S., Varwig D. et al. Platelet P-selectin reflects a state of cutaneous inflammation: possible application to monitor treatment efficacy in psoriasis // *Exp. Dermatol*. 2010. Vol. 19. № 8. P. 736–741.
26. Ludwig R.J., Schultz J.E., Boehncke W.H. et al. Activated, not resting, platelets increase leukocyte rolling in murine skin utilizing a distinct set of adhesion molecules // *J. Invest. Dermatol*. 2004. Vol. 122. № 3. P. 830–836.
27. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms // *Circulation*. 2006. Vol. 113. № 15. P. 1888–1904.
28. Sandqvist M., Nyberg G., Hammarstedt A. et al. Low adipocyte IRS-1 protein expression is associated with an increased arterial stiffness in non-diabetic males // *Atherosclerosis*. 2005. Vol. 180. № 1. P. 119–125.
29. Gisondi P., Fantin F., Del Giglio M. et al. Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness // *Dermatology*. 2009. Vol. 218. № 2. P. 110–113.
30. Волков В.И. Провоспалительные цитокины и растворимые внутриклеточные молекулы адгезии в ишемической болезни сердца // *Кардиология*. 2002. Т. 42. № 9. С. 12–16.
31. Титов В.Н., Лисицин Д.М., Творогова М.Г. Корреляция гиперхолестеринемии и содержание в крови двойных связей полиеновых жирных кислот // *Клиническая лабораторная диагностика*. 1999. № 9. С. 28–34.

Common Mechanisms and Mediators of Inflammation in Atherosclerosis and Psoriasis

V.V. Sobolev^{1,2,3}, M.Ye. Sautin², A.L. Piruzyan², A.G. Soboleva², I.M. Korsunskaya²

¹ Scientific-Research Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov

² Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology

³ University Laboratory of Diagnostics, Moscow

Contact person: Irina Markovna Korsunskaya, marykor@bk.ru

Psoriasis is recognized as one of the factors of atherosclerotic lesions of arteries. The pathogenic connections between these diseases are largely due to the systemic inflammation and/or disordered metabolic regulation associated with the inflammation. These data can serve as the basis for development of preparations, effectively influencing both psoriatic and atherosclerotic process.

Key words: psoriasis, atherosclerosis, mediators of inflammation, metabolic disorders