

УДК 616.379-008.64-06:616.517]-092(045)

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ОБЩНОСТИ ПАТОГЕНЕЗА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ПСОРИАЗА

**Штода Ю.М., Слесаренко Н.А., Родионова Т.И., Утц С.Р., Карпова Е.Н.**

*ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России,*

*Саратов, e-mail: meduniv@sgmu.ru*

Сахарный диабет 2 типа и псориаз – заболевания, имеющие наследственную мультифакториальную природу. В условиях коморбидности каждое из них отягощает течение другого. В то же время каждое из этих заболеваний может инициировать развитие другого. Как при сахарном диабете 2 типа, так и при псориазе имеет место нарушение функций печени и эндотелия, развитие таких коморбидных состояний, как артериальная гипертензия, метаболический синдром, ожирение, дислипидемия. В статье приводятся данные о некоторых аспектах общности развития псориаза и сахарного диабета 2 типа. Изменения сосудов при сахарном диабете 2 типа и псориазе включают макро- и микроангиопатии, обусловленные нарушением функции эндотелия и приводящие к повышенной адгезии и агрегации тромбоцитов. Развивается постепенная облитерация сосудов атероматозными бляшками в сочетании с увеличением активности свертывающей системы крови. Воздействие на сосудистое звено патогенеза у больных СД 2 типа и псориазом, возможно, приведет к стойкой ремиссии дерматоза и снижению риска развития сосудистых осложнений СД.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, псориаз, дисфункция эндотелия

## SOME COMMON ASPECTS OF THE 2<sup>nd</sup> TYPE OF DIABETES MELLITUS AND PSORIASIS PATHOGENESIS

**Shtoda Y.M., Slesarenko N.A., Rodionova T.I., Utz S.R., Karpova E.N.**

*Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: meduniv@sgmu.ru*

2<sup>nd</sup> type of diabetes mellitus and psoriasis – are diseases of hereditary multifactorial nature. In terms of comorbidity each of them have more severe current. At the same time, each of these diseases may initiate another. In cases of the 2<sup>nd</sup> type of diabetes mellitus and psoriasis alone can be marked such changes as: a violation of functions of the liver and endothelial development, hypertension, metabolic syndrome, obesity, dyslipidemia. In the article presents data on some common aspects of development of psoriasis and 2<sup>nd</sup> type of diabetes mellitus. Vascular changes in 2<sup>nd</sup> type diabetes mellitus and psoriasis include macro- and microangiopathy complications caused by endothelial dysfunction leading to increased platelet adhesion and aggregation. There is development of gradual obliteration of vascular atheromatous plaques in conjunction with an increase in activity of blood coagulation. Effects on vascular link in the pathogenesis in patients with 2<sup>nd</sup> type diabetes mellitus and psoriasis may lead to stable remission of dermatosis and reduce the risk of vascular complications of diabetes mellitus.

**Keywords:** 2<sup>nd</sup> type of diabetes mellitus, psoriasis, endothelial dysfunction.

Сахарный диабет (СД) – синдром хронической гипергликемии, развивающийся в результате воздействия генетических и экзогенных факторов, обусловленный абсолютным или относительным дефицитом инсулина в организме и характеризующийся нарушением вследствие этого всех видов обмена, в первую очередь углеводного [4]. СД – распространенное заболевание, которым страдает до 5% населения России, а в мире по данным International Diabetes Federation на 2012 г. насчитывается до 371 млн больных, и ежегодно их количество увеличивается на 5–10% [4, 19].

Проблема СД по-прежнему остается одной из наиболее актуальных не только для врачей-эндокринологов, их пациентов, системы здравоохранения, но и для общества в целом. Во всем мире СД признан одним из наиболее важных неинфекционных заболеваний. Хроническое пожизненное течение, высокая распространенность, тяжелые осложнения, ранняя инвалидизация и высокий уровень смертности ставят СД в один ряд со СПИДом и раком [17].

Факторы риска возникновения СД 2-го типа:

1. Абдоминальное ожирение (ожирение по мужскому типу – состояние, которое обеспечивает очень высокую вероятность развития СД 2-го типа, атеросклероза, инсульта, ишемической болезни сердца и преждевременной смерти).

2. Избыток массы тела > 20% от идеального [если индекс массы тела (ИМТ), или индекс Кетле) > 27 кг/м<sup>2</sup>. Индекс массы тела = масса (кг)/рост (м)<sup>2</sup>].

3. Гипергликемия натощак (увеличение глюкозы крови выше 5,6 ммоль/л).

4. Нарушение толерантности к глюкозе.

5. Дислипидемия – нарушение показателей липидного (жирового) обмена:

– триглицериды > 2,2 ммоль/л;

– ЛПВП (липопротеиды высокой плотности – вещества, препятствующие образованию атеросклеротических бляшек в стенке кровеносных сосудов) < 0,8 ммоль/л.

6. Наследственная отягощенность по СД у родственников первой степени родства (когда болеют СД родители и дети) [1].

СД 2-го типа наследуется с вероятностью 80 % как по материнской, так и по отцовской линии, а если им болеют оба родителя, вероятность его проявления у детей приближается к 100 % [35].

СД сам по себе является триггером или часто сочетается с другими заболеваниями (коморбидностями). По данным доктора Janet McGill и ее коллег (Школа Медицины Вашингтонского Университета, St. Louis, Миссури, 2004), неконтролируемая гипертония у диабетиков встречается с частотой 48,7 % против 39,3 % по сравнению с недиабетиками. Часто сопутствуют СД такие состояния, как метаболический синдром, ожирение и дислипидемия (повышение уровня ЛПНП и снижение ЛПВП), которая ведет к развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Поражения печени – одна из наиболее частых патологий при СД. У пациентов с СД 2 типа наблюдается практически полный спектр заболеваний печени, включающий отклонения печеночных ферментов, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному, острую печеночную недостаточность. Кроме того, отмечена ассоциация СД 1 и 2 типов даже с вирусным гепатитом [47].

Относительная или абсолютная инсулиновая недостаточность при диабете ведет к серьезным нарушениям метаболизма глюкозы, жиров и белков [7]. При диабете 2 типа (ранее называемом инсулин-независимым СД) хроническая гликемия развивается преимущественно вследствие резистентности к инсулину органов-мишеней с последующим прогрессирующим снижением высвобождения инсулина поджелудочной железой, связанным с процессом истощения и старения. Органы-мишени, поражаемые при диабете, включают сердечно-сосудистую и нервную системы, почки, глаза и кожу [7]. В основе развития поражения кожи при СД 2 типа лежат нарушения углеводного обмена и накопление соответствующих продуктов измененного метаболизма, которые в сочетании с диабетическими ангиопатиями, нарушениями местного и общего иммунитета приводят к структурным изменениям в дерме, эпидермисе, фолликулах и потовых железах [13]. Нередко дерматологические проявления могут выступать в качестве «сигнальных признаков» заболевания [32]. В настоящее время описано более 30 видов дерматозов, которые предшествуют СД 2 типа или развиваются на фоне манифестного процесса [19, 28].

Одним из дерматозов, сопутствующих или предшествующих развитию СД 2 типа, является псориаз. В ходе крупномасштаб-

ного исследования для определения связи между псориазом и общим состоянием здоровья было установлено, что женщины, страдающие псориазом, на 63 % больше предрасположены к развитию СД 2 типа, по сравнению с пациентками, не имеющими данного дерматоза [50]. Мета-анализ, проведенный April Armstrong (2012) в Калифорнийском университете в Дэвисе, показал, что у больных псориазом средней тяжести риск заболеть СД 2 типа в 1,5 раза выше, чем в общей популяции. У больных тяжелым псориазом риск выше в 2 раза [39]. В исследованиях, оценивавших распространенность псориаза, риск развития СД 2 типа был выше на 27 % по сравнению с общей популяцией.

Псориаз, как и СД 2 типа, является наследственным хроническим мультифакториальным заболеванием, развивающимся при участии генетических и средовых факторов [18]. Псориазом поражено 2–3 % населения земного шара, только в Америке – это 7 млн больных и 125 млн во всем мире. Среди пациентов дерматологических стационаров больные псориазом составляют 15–20 % [18, 16]. Псориаз, протекающий на фоне сопутствующего СД 2 типа, чаще всего имеет очень тяжелое течение, может осложняться вторичной инфекцией. Наблюдаются такие формы, как экссудативный псориаз, псориаз полиартрит, псориаз крупных складок. Кроме того, лечение больных псориазом всегда представляет определенные трудности при назначении терапии, особенно у пациентов с сопутствующим СД, из-за невозможности применять у таких больных фототерапию, системные стероиды и др. [22]. Так же, как и СД 2 типа, псориазу часто сопутствуют такие коморбидные состояния, как ожирение, метаболический синдром, дислипидемия, артериальная гипертония, заболевания сердечно-сосудистой системы [22, 34, 10]. Факторами риска возникновения псориаза являются семейная предрасположенность, инфекции, избыточный вес и в том числе СД 2 типа. При наличии данного дерматоза у одного из родителей возможность заболевания ребенка возрастает до 25 %, а при заболевании обоих родителей – до 75 %.

В крупном исследовании по распространенности сердечно-сосудистых заболеваний изучены 130 000 историй болезни пациентов с псориазом [52]. При тяжелом течении дерматоза артериальная гипертония встречалась у 20 % (в контрольной группе – у 11,9 %), сахарный диабет у 7,1 % (в контрольной группе – у 3,3 %), ожирение у 20,7 % (в контроле – у 13,2 %), гиперлипидемия – у 6 % больных (в контроле –

у 3,3%). Поражения печени при псориазе занимают существенное место в семиотике органопатий при данном дерматозе. К основным синдромам повреждения печени у больных псориазом относят цитолиз, холестаза, печеночно-клеточную недостаточность, а также иммунное воспаление [2]. Соответственно, печеночная патология является одним из общих патогенетических механизмов развития псориаза и СД 2 типа и требует коррекции с помощью применения гепатопротекторов.

Пациенты, страдающие СД 2 типа, зачастую предъявляют жалобы на повышенную сухость кожных покровов и зуд различной степени выраженности. Нарушение функции и целостности эпидермального барьера в результате прямого воздействия факторов агрессии на роговой слой приводит к эпидермальной гиперплазии и может оказаться пусковым механизмом в развитии гиперпролиферативного кожного заболевания, такого, как псориаз. Немаловажное значение в поражении кожи имеет и хроническая гипергликемия [55, 36, 42].

В последнее время в литературе все чаще встречаются данные о важности воспаления в развитии болезней. Роль воспаления не ограничена инфекционной и аутоиммунной патологией, его роль велика и при других заболеваниях, таких как ишемическая болезнь сердца, ожирение, онкология. Участие цитокинов в иммунорегуляции и воспалении достаточно хорошо доказано, эпидемиологическими исследованиями установлена связь между генетическим полиморфизмом и мутациями цитокиновых рецепторов и компонентов их сигнальных путей с аутоиммунными нарушениями, такими, как диабет [6].

Для суперсемейств цитокинов I и II типов достаточно полно установлены механизмы сигнальной трансдукции. Исследования сигнальных путей, включающихся этими рецепторами, привели к открытию киназного сигнального трансдьюсерного, активирующего транскрипцию (Signal Transducer and Activator of Transcription, STAT) пути. Всего в семействе STAT насчитывают семь ДНК-связывающих белков (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6), обеспечивающих быструю передачу сигнала от мембраны к ядру для регуляции экспрессии генов [6]. Активированные факторы STAT участвуют в регуляции различных клеточных функций, включая иммунные процессы, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз.

Интересные данные получены относительно возможности активации STAT3 при действии инсулина. Кожу не рассматривают

как классическую ткань, отвечающую на инсулин. Поэтому эффекты инсулина в коже по большей части объясняют его способностью активировать близкородственный рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGFR). В результате индуцируется ускоренная пролиферация и дифференцировка кератиноцитов [53]. По данным проведенных исследований показано, что передачу сигнала инсулина в пролиферации кератиноцитов специфически опосредует протеинкиназа C (PKC $\sigma$ ). В кератиноцитах PKC $\sigma$ , но не другие изомеры PKC, экспрессированные в коже (PKC $\sigma$ ,  $\zeta$ ,  $\eta$  и  $\epsilon$ ), конститутивно ассоциирована со STAT3. Кроме того, инсулин регулирует фосфорилирование, активацию и ядерную транслокацию STAT3 посредством специфической активации PKC $\sigma$  [23, 24]. Тот факт, что мыши с нокаутом по STAT3 гибнут на ранней стадии эмбрионального развития, свидетельствует о жизненной необходимости этого фактора для всего организма. При нокауте же STAT1 наблюдается лишь подавление иммунитета [31]. Важно, что биологические эффекты STAT1 и STAT3 тканеспецифичны, и они могут играть прямо противоположную роль в пролиферации и выживании клеток.

Известно, что при СД 2 типа, особенно на начальных этапах его развития, наблюдается избыточное выделение инсулина клетками поджелудочной железы. Возможно, что в результате гиперсекреции этого гормона развивается повышенная экспрессия STAT3, что ведет к ускоренной пролиферации кератиноцитов. Учитывая, что псориаз является дерматозом, характеризующимся ускоренной извращенной гиперпролиферацией клеток кожи, можно предположить, что на фоне сопутствующего СД 2 типа в результате избыточной секреции эндогенного инсулина этот гормон выступает активатором PKC $\sigma$  и STAT3.

Еще одним патогенетическим механизмом, общим для псориаза и СД 2 типа, является нарушение ангиогенеза и дисфункция эндотелия сосудов, выражающаяся в снижении секреции вазодилататора оксида азота (NO) и повышении секреции мощного вазоконстриктора эндотелина-1.

Ангиогенез представляет собой сложный морфогенетический процесс, который играет ключевую роль в эмбриогенезе и является физиологическим процессом образования кровеносных капилляров из капиллярных отростков и их организации в сосудистую сеть. Основными регуляторами ангиогенеза являются ростовые факторы (ФР), такие как фактор роста фибробластов (FGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), плацентарный фактор роста

$\alpha$  (PDGF  $\alpha$ ), трансформирующий ростовой фактор  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), ангиопоэтины и др., основными активаторами которых является ряд механических и метаболических факторов, таких как растяжение или деформация, гипоксия и др. [15, 30, 44]. При СД 2 типа имеет место повышение VEGF, что способствует прогрессированию микрососудистых осложнений, вызывая нестабильность вновь образованных сосудов. При псориазе развивается локальное воспаление с активацией Th1-цитокинов (IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ ), хемокинов (IL-8), активаторов транскрипции (NF- $\kappa$ b), металлопротеиназ, которые все вместе стимулируют ангиогенез и повышенную экспрессию VEGF, что является одним из важных звеньев патогенеза псориаза, нормализация уровня которого, возможно, приведет к стойкой ремиссии заболевания [25].

Сосудистый эндотелий является высокоспециализированным метаболически активным монослоем клеток, выстилающих сосуды. Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Эндотелий сосудов специфически реагирует на различные молекулярные сигналы, выполняет разнообразные функции: селективную, транспортную и барьерную, участвует в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе цитокинов, ангиогенезе, регулирует процессы свертывания и агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус и иммуновоспалительные процессы [11, 54]. Именно клетки эндотелия сосудов первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, циркулирующими иммунными комплексами, высоким гидростатическим давлением, гипергликемией и т.д.

При СД 2 типа нарушение функций эндотелиальных клеток (ЭК) является субстратом основных причин смертности и инвалидизации больных. Формирование дисфункции эндотелия приводит к нарушению ряда его функций, которые в последнее время активно изучаются, ведется поиск новых возможных механизмов прогрессирования сосудистых осложнений и новых терапевтических подходов к их коррекции [15].

В литературе немногочисленны сведения о функциональном состоянии эндотелия сосудов при псориазе, особенно в случаях коморбидного течения, не сформулирована точка зрения относительно первичности нарушений функции эндотелия [14, 12]. Повреждение ЭК у пациентов с псориазом может происходить под влиянием факторов роста фибробластов и эндотелиоцитов, а также вследствие активации ангиогенных

провоспалительных цитокинов, усиливающих синтез молекул клеточной адгезии, которые определяют степень микроциркуляторных изменений и нарушений эндотелиальной функции сосудов [4, 19].

У больных псориазом иммунное воспаление возникает не только в коже, но и в сосудистой стенке, что приводит к повреждению эндотелиоцитов и к патологическому ответу даже на обычные стимулы в виде длительной вазоконстрикции, тромбообразования и клеточной пролиферации [43].

Кожный эндотелий также уникален в своем сходстве с кератиноцитами, который образует оболочку перекрывающего эпителия. Известно, что кератиноциты экспрессируют множество ангиогенных факторов, в том числе из семейства белков фибробластов или трансформирующих факторов роста (TGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF) или фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) [41, 45]. При повреждении, гипоксии или воспалении кератиноциты начинают усиленно производить и выделять эти ростовые факторы. Сходным образом на ЭК повышается количество рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия 2 (VEGFR-2), который усиливает ответ эндотелия на VEGF [27].

Исследования последних лет убедительно показали, что сосудистый вазодилататор NO принимает участие в регуляции межклеточной коммуникации, нейротрансмиссии, иммунологической и антиоксидантной защите [8]. Дефицит или избыток NO играет роль в патогенезе СД 2 типа и артериальной гипертензии. Дисфункция эндотелия, определяется как изменение концентрации химических посредников, синтезируемых ЭК, и уменьшение NO-зависимого вазодилаторного ответа на ацетилхолин [12, 3].

При псориазе (как при изолированном, так и при сочетанном течении) изменяется активность окислительного метаболизма L-аргинина, сопровождающаяся уменьшением содержания нитритов и активности эндотелиальной NO-синтазы, незначительным повышением уровня нитратов и активности индуцибельной NO-синтазы [43,3]. Увеличение уровня NO и индуцибельной NO-синтазы (при псориазе средней и тяжелой степени) указывает на состояние оксидативного стресса и нарушения антиоксидантной системы, что может усиливать дисфункцию эндотелия [3].

В патогенезе псориаза имеет значение ремоделирование сосудов. При световой микроскопии каплевидной псориазической сыпи было показано, что сосудистые изменения – первые определяемые ультраструктурные изменения в дермальной составляющей

щей [51]. Эти морфологические изменения сопровождаются нарушением функции эндотелия. При псориазе в коже вокруг высыпаний кровотоки усилены даже при отсутствии микроскопических изменений [21]. Роль, которую играют ангиогенные факторы в ремоделировании сосудов при псориазе, изучена частично. Предполагают, что эти сосудистые нарушения могут быть вызваны повышенной продукцией VEGF кератиноцитами. Также наблюдается повышенная экспрессия рецепторов VEGF 1 и 2 на клетках эндотелия микрососудов сосочков дермы [46]. VEGF усиливает экспрессию внутриклеточной молекулы адгезии-1, васкулярной клеточной молекулы адгезии-1 и Е-селектина. Сосудистая утечка, вызванная VEGF, и повышение содержания молекул адгезии могут быть ингибированы одновременной экспрессией ангиотензина-1. Другой пример значения ангиогенеза в воспалительных процессах – противовоспалительные эффекты ингибиторов ангиогенеза [14, 33].

Развивающиеся при СД 2 типа макро- и микроангиопатии значительно усугубляют течение кожных осложнений этого заболевания. У пациентов с СД 2 типа отмечается повышенная «негерметичность» или проницаемость сосудистой стенки, снижение реактивности сосудов на симпатическую иннервацию и гипоксемический стресс [7]. Кроме того, при СД 2 типа развивается потеря кожной иннервационной чувствительности, что предрасполагает к инфекциям и повреждениям и может иметь значение в инициации или течении псориаза [13].

Механизм развития дисфункции эндотелия при СД 2 типа во многом схож с таковым при псориазе. При СД 2 типа установлено повреждение системы NO-синтазы [8,26]: снижен уровень NO в эндотелии, нарушена эндотелий-зависимая дилатация сосудов [49].

Гипергликемия при СД 2 типа, возможно, зависит от функции эндотелия [40]. Гипергликемия активирует в ЭК протеинкиназу С, что может вызвать увеличение выработки сосудосуживающих простагландинов, эндотелина и ангиотензинпревращающего фермента, которые обладают непосредственным или опосредованным повреждающим действием на сосудодвигательную реактивность [5]. Более того, гипергликемия нарушает продукцию матрикса эндотелиальными клетками, что может привести к увеличению толщины основной мембраны. Гипергликемия увеличивает синтез эндотелиальными клетками коллагена IV типа и фибронектина с увеличением активности ферментов, вовлеченных в синтез коллагена [48]. Целый ряд метаболических и гемодинамических факторов могут

оказывать влияние на дисфункцию эндотелия у больных СД 2 типа. Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия нарушают эндотелиальную вазодилатацию. Как инсулин, так и инсулиноподобный фактор роста (ИФР) могут оказывать действие на эндотелиальные клетки путем стимуляции синтеза ДНК. Существует гипотеза, что эндотелиальная дисфункция при СД 2 типа связана с увеличением активности протеинкиназы С в сосудистой эндотелии, что приводит к увеличению тонуса сосудов и развитию атеросклероза [8, 38].

Иницирующую роль в формировании эндотелиальной дисфункции у больных СД 2 типа отводят накоплению конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксид-анионов [29]. Конечные продукты гликозилирования являются самостоятельными атерогенными факторами, поскольку способствуют повышению проницаемости эндотелия, усилению адгезии клеток крови, активации хемотаксиса моноцитов/макрофагов в артериальную стенку, пролиферации гладкомышечных клеток.

Гликозилирование способствует генерации супероксидных и гидроксильных радикалов, инициирующих окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), обладающих прямым цитотоксическим действием. Вызывая повреждение эндотелия, они стимулируют адгезию моноцитов на его поверхности, взаимодействуют с факторами свертывания, активизируя экспрессию тромбопластина и ингибитора активации плазминогена, угнетают продукцию вазодилататоров и усиливают – вазоконстрикторов. Результатом этих процессов является дефицит NO и нарушение иницируемых им реакций, что является одним из звеньев патогенеза диабетических осложнений, связанных с поражением сосудов у этой категории больных [37].

Главная роль в развитии сосудистых осложнений СД 2-го типа принадлежит гипергликемии, которая запускает ряд патологических механизмов. Основные механизмы, определяющие развитие микро- и макроангиопатий, – это эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс и нарушение реологических свойств крови и гемостаза [29].

При более продолжительном течении СД 2 типа эндотелиальная антитромбогенная активность резко снижена [9], что проявляется как угнетением выработки дезагрегантов и антикоагулянтов, так и подавлением фибринолиза, приводящих к ускорению процесса внутрисосудистого свертывания крови [8].

Таким образом, развитие дисфункции эндотелия при таких часто сочетающихся заболеваниях, как псориаз и СД 2 типа имеет множество общих черт, выражающихся в преобладании вазоконстрикции над вазодилатацией, начальных атеросклеротических изменений сосудов, склонностью к гиперкоагуляции крови, повышенной экспрессией ростовых факторов. Вполне вероятно, что воздействие на данное звено патогенеза у больных СД 2 типа и псориазом приведет к стойкой ремиссии дерматоза и снижению риска развития сосудистых осложнений СД.

### Список литературы

- Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Доскина Е.В., Черникова Н.А. Алгоритм диагностики и управления сахарным диабетом 2 типа. Клинические рекомендации для практикующих врачей. – М., 2007.
- Бакулев А.Л., Кравченко С.С. Применение гепатопротекторов при псориазе: сравнительная клинико-лабораторная и ультразвукографическая оценка эффективности // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010; (1): 112–117.
- Беловол А.Н. Дисфункция сосудистого эндотелия у больных псориазом. Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2010. – № 36(1). – С. 17–21.
- Древаль А.В. Лечение сахарного диабета и сопутствующих заболеваний. – М.: Эксмо; 2010.
- Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. – 1998. – № (9): 68–80.
- Кайдашев И.П. Цитокиновый сигнальный модуль при воспалительном ответе // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. – 2012. – № (3): 26–32.
- Калус Андреа А., Чин Энди Дж., Олеруд Джон Е. Сахарный диабет и другие эндокринные заболевания. Под ред. А.А. Кубановой, О.Л. Иванова, А.А. Кубанова, А.Н. Львова. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. – М.: Бино; 2012. – С. 1594–1604.
- Киричук В.Ф., Глыбочко П.В., Пономарева А.И. Дисфункция эндотелия. – Саратов: СГМУ; 2008.
- Киричук В.Ф., Свистунов А.А., Глыбочко П.В. Механизмы сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза: клинико-физиологические аспекты. – Саратов: СГМУ; 1998.
- Кочергин Н., Смирнова Л., Потехаев Н., Билалова У. Псориаз: коморбидности и комедикации // Врач. – 2009. – № 5. – С. 15–20.
- Мамедов М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома. – М.: Мультипринт; 2005.
- Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов азота в сыворотке крови // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.
- Моргунова Т.Б., Рожинская Л.Я., Львов А.Н., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Дерматозы в эндокринологической практике // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 4. – С. 20–27.
- Петзелбауер Питер, Пенг Лисан С., Побер Джордан С. Эндотелий при воспалении и ангиогенезе; под ред. А.А. Кубановой, О.Л. Иванова, А.А. Кубанова, А.Н. Львова. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. – М.: Бино; 2012. – С. 1729–1742.
- Северина А.С., Шестакова М.В. Система ангиогенеза в норме и при сахарном диабете // Сахарный диабет. – 2004. – № 4. – С. 38–42.
- Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. В двух томах. – Т.2. – М.: Медицина; 1999.
- Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. Руководство. – СПбю: Питер; 2002.
- Ткаченко С.Г., Кондрашова В.Б. Кардиометаболический риск у больных псориазом // Дерматология и венерология. – 2010. – № 48(2). – С. 11–16.
- Хлебникова А.Н., Марычева Н.В. Особенности наружной терапии патологии кожи у больных сахарным диабетом // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – № (6). – С. 52–58.
- Ansel J.C., Armstrong C.A., Song I., Quinlan K.L., Olerud J.E., Caughman S.W., Bunnett N.W. Interactions of the skin and nervous system. *Journal of Investigative Dermatology // Symposium Proceedings.* – 1997. – № 2. – P. 23.
- Berg E.L., Yoshino T., Rott L.S., Robinson M.K., Warnock R.A., Kishimoto T.K., Picker L.J., Butcher E.C. The cutaneous lymphocyte antigen is a skin lymphocyte homing receptor for the vascular lectin endothelial cell-leukocyte adhesion molecule 1 // *Journal of Experimental Medicine.* – 1991. – № 174. – P. 1461–1466.
- Boehncke W.H., Boehncke S. Managing Comorbidities in Psoriasis // *Actas Dermo-Sifilograficas.* – 2009; 100 Suppl. 2: – P. 22–27.
- Braiman L., Alt A., Kuroki T., Ohba M., Bak A., Tennenbaum T., Sampson S.R. Protein kinase Cdelta mediates insulin-induced glucose transport in primary cultures of rat skeletal muscle // *Molecular Endocrinology.* – 1999. – № 13. – P. 2002–2012.
- Braiman L., Sheffi-Friedman L., Bak A., Tennenbaum T., Sampson S.R. Tyrosine phosphorylation of specific protein kinase C isoenzymes participates in insulin stimulation of glucose transport in primary cultures of rat skeletal muscle // *Diabetes.* – 1999. – № 48. – P. 1922–1929.
- Canavese M., Altruda F., Ruzicka T., Schaubert J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of psoriasis – A possible target for novel therapies? *Journal of Dermatological Science.* – 2010. – № 58. – P. 171–176.
- Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A., Loscalzo J., Zimmerman G.A., McEver R.P., Pober J.S. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders // *Blood.* 1998. – № 91(10). – P. 3527–3561.
- Corthay A. How do regulatory T cells work? // *Scandinavian Journal of Immunology.* – 2009. – № 70. – P. 326.
- Cox N.H. Diabetes and the skin: an update for dermatologists // *Expert Review of Dermatology.* – 2007. – № 2. – P. 305–316.
- Craven P.A., Studer R.K., DeRubertis F.R. Impaired nitric oxide-dependent cyclic guanosine monophosphate generation in glomeruli from diabetic rats // *The Journal of Clinical Investigation.* – 1994. – № 93. – P. 311–320.
- Creamer D., Sullivan D., Bicknell R., Barker J. Angiogenesis in psoriasis // *Kluwer Academic Publishers.* – 2002. – № 5. – P. 231–236.
- Darnell J.E. G-CSFR (Г-КСФР): путь передачи сигнала Jak-Stat // *Science.* – 1997. – № 277. – P. 1630.
- Ferringer T., Miller O.F. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus // *Dermatologic Clinics.* – 2002. – № 20(3). – P. 483–492.
- Fuhlbrigge R.C., Kieffer D., Armerding D., Kupper T.S. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin-homing T cells // *Nature.* – 1997. – № 389. – P. 978–981.
- Gottlieb B. Alice, Dann Frank. Comorbidities in Patients with Psoriasis // *The American Journal of Medicine.* – 2009. – № 122(12). – P. 1150.e1–1150.e9.
- Gregg E.W., Cadwell B.L., Cheng Y.J. Trends in the prevalence and ratio of diagnosed to undiagnosed diabetes according to obesity levels in the U.S // *Diabetes Care.* – 2004. – № 27(12). – P. 2806–2812.
- Gulbandilar Eyyup, Cimbiz Ali, Sari Murat, Ozden Hilmi. Relationship between skin resistance level and static balance in type II diabetic subjects // *Diabetes research and clinical practice.* – 2008. – № 82. – P. 335–339.

37. Harrison D.G., Sayegh H., Ohara Y., Inoue N., Venema R.C. Regulation of expression of the endothelial cell nitric oxide synthase // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 1996. – № 23. – P. 251–55.

38. Igaki T., Itoh H., Suga S., Komatsu Y., Ogawa Y., Doi K., Yoshimasa T., Nakao K. Insulin suppresses endothelial – secretion of C-type natriuretic peptide, a novel endothelium-derived relaxing peptide // *Diabetes*. – 1996. – № 45(3). – P. 62–64.

39. Kai Li, April W. Armstrong. A Review of Health Outcomes in Patients with Psoriasis // *Dermatologic Clinics*. 2012. – № 30. – P. 61–72.

40. Kobzik L., Bredt D.S., Lowenstein C.J., Drazen J., Gaston B., Sugarbaker D., Stamler, J.S. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 1993. – № 9. – P. 371–377.

41. Kolls J.K., Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation // *Immunity*. – 2004. – № 21. – P. 467.

42. Marcia Ramos-e-Silva, Claudio de-Moura-Castro Jacques. Epidermal barrier function and systemic disease // *Clinics in Dermatology*. – 2012. – № 30. – P. 277–279.

43. Michet C.J. Hip involvement in psoriatic arthritis // *Annals of Rheumatic Disease*. – 2009. – № 60(1). – P. 220–221.

44. Nilesh M. Pandya, Naranjan S. Dhalla, Dev D. Santani. Angiogenesis – a new target for future therapy // *Vascular Pharmacology*. – 2006. – № 44. – P. 265–274.

45. Oble D.A. Focus on TILs: Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma // *Cancer Immunity*. – 2009. – № 9. – P. 3.

46. Picker L.J., Michie S.A., Rott L.S., Butcher E.C. A unique phenotype of skin-associated lymphocytes in humans. Preferential expression of the HECA-452 epitope by benign and malignant T cells at cutaneous sites // *American Journal of Pathology*. – 1990. – № 136. – P. 1053–1068.

47. Porepa L., Joel J. Ray, Paula Sanchez-Romeu, Gillian L. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease // *CMAJ*. – 2010. – № 21. – P. 1–6.

48. Qian HuSheng, Neplioueva V., Geetha A., Shetty G.A., Channon K.M., George S.E. Nitric oxide synthase gene therapy rapidly reduces adhesion molecule expression and inflammatory cell infiltration in carotid arteries of cholesterol-fed rabbits // *Circulation*. – 1999. – № 99. – P. 2979–2982.

49. Qoyyumi A.A. Endothelial function in health and disease; new insights into the genesis of cardiovascular disease // *The American Journal of Medicine*. – 1998. – № 105. – P. 32–39.

50. Qure A.A., Choi H.K. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension. A prospective study of US female nurses // *Archives of Dermatology*. – 2009. – № 145(4). – P. 379–382.

51. Schechner J.S., Edelson R.L., McNiff J.M., Heald P.W., Pober J.S. Integrins  $\alpha\beta 7$  and  $\alpha E\beta 7$  are expressed on epidermotropic T cells in cutaneous T cell lymphoma and spongiotic dermatitis // *Laboratory Investigation*. – 1999. – № 79. – P. 601–607.

52. Schon M.P., Drewniak C., Boehncke W.H. Targeting selectin functions in the therapy of psoriasis // *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. – 2004. – № 3. – P. 163–168.

53. Wertheimer E., Trebicz M., Eldar T., Gartsbein M., Nofeh-Mozes S., Tennenbaum T. Differential Roles of Insulin Receptor and Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor in Differentiation of Murine Skin Keratinocytes // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2000. – № 115(1). – P. 24–29.

54. Wojas-Pelc A., Rajzer L., Rajzer M. Psoriasis and cardiovascular disorders // *Przegl. Lek.* – 2002. – № 59(10). – P. 844–847.

55. Wolf Ronni, Orion Edith, Ruocco Eleonora, Ruocco Vincenzo. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of psoriasis // *Clinics in Dermatology*. – 2012. – № 30. – P. 323–328.

### References

1. Ahmetov A.S., Demidova T.Y., Doskina E.V., Chernikova N.A. Algorithm for the diagnosis and management of type 2

diabetes mellitus. Clinical practice guidelines for medical practitioners. Moscow, 2007.

2. Bakulev A.L., Kravchenya S.S. Application hepatic-protectors for psoriasis: comparative clinical and laboratory and Ultrasonographic evaluation. *Journal of Dermatology and Venereology*. 2010; (1): 112–117.

3. Belovol A.N. Vascular endothelial dysfunction in patients with psoriasis. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, cosmetology*. 2010; 36 (1): 17–21.

4. Dreval A.V. Treatment of diabetes and related diseases. M.: Eksmo; 2010.

5. Zateyschikova A.A., Zateyschikov D.A. Endothelial regulation of vascular tone: research methods and clinical significance. *Cardiology*. 1998; (9): 68–80.

6. Kaydashev I.P. Cytokine signaling module in the inflammatory response. *Clinical Immunology, allergy, infektologiya*. 2012; (3): 26–32.

7. Calus Andrea A., Chin Andy J., Olerud John E. Diabetes and other endocrine disorders. Ed. A.A. Cubanovoj, O.L. Ivanova, A.A. Kubanova, A.N. Lvova. Fitzpatrick Dermatology in clinical practice: a 3-vol. M.: Binom, 2012. pp. 1594–1604.

8. Kirichuk V.F., Glybochko P.V., Ponomareva A.I. Endothelial dysfunction. Saratov: Saratov State Medical University; 2008.

9. Kirichuk V.F., Svistunov A.A., Glybochko P.V. Mechanisms of vascular-platelet hemostasis: clinical and physiological aspects. Saratov: Saratov State Medical University; 1998.

10. Kochergin N., Smirnova L., Potekaev N., Bilalova U. Psoriasis: comorbidity and komedikatsii. Doctor. 2009; (5): 15–20.

11. Mamedov M.N. Guidelines for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. M.: Multiprint; 2005.

12. Metelskaya V.A., Gumanova N.G. The screening method for determining the level of nitrogen metabolites in serum. *Clinical laboratory diagnostics*. 2005; (6): 15–18.

13. Morgunova T.B., Rozhinskaya L.Y., Lvov A.N., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Dermatoses in endocrinology practice. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2010; (4): 20–27.

14. Petzelbauer Peter, Peng Lisan S., Pober Jordan S. Endothelium in inflammation and angiogenesis. Ed. A.A. Cubanovoj, O.L. Ivanova, A.A. Kubanova, A.N. Lvova. Fitzpatrick Dermatology in clinical practice: a 3-vol M.: Binom; 2012. pp. 1729–1742.

15. Severina A.S., Shestakova M.V. System of angiogenesis in health and diabetes. *Diabetes*. 2004; (4): 38–42.

16. Skripkin J.K., Mordovtsev V.N. Skin and venereal disease: a guide for physicians. In two volumes. V.2. M.: Medical; 1999.

17. Starkova N.T. Clinical endocrinology. Guide. St. Petersburg: Piter; 2002.

18. Tkachenko S.G., Kondrashova V.B. Cardiometabolic risk in patients with psoriasis. *Dermatology and Venereology*. 2010; 48 (2): 11–16.

19. Hlebnikova A.N., Marycheva N.V. Features topical treatment of skin diseases in diabetic patients. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2011; (6): 52–58.

20. Ansel J.C., Armstrong C.A., Song I., Quinlan K.L., Olerud J.E., Caughman S.W., Bunnett N.W. Interactions of the skin and nervous system. *Journal of Investigative Dermatology – Symposium Proceedings*. 1997; 2: 23.

21. Berg E.L., Yoshino T, Rott L.S., Robinson M.K., Warnock R.A., Kishimoto T.K., Picker L.J., Butcher E.C. The cutaneous lymphocyte antigen is a skin lymphocyte homing receptor for the vascular lectin endothelial cell-leukocyte adhesion molecule 1. *Journal of Experimental Medicine*. 1991; 174: 1461–1466.

22. Boehncke W.H., Boehncke S. Managing Comorbidities in Psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2009; 100 Suppl. 2: pp.22–27.

23. Braiman L., Alt A., Kuroki T., Ohba M., Bak A., Tennenbaum T., Sampson S.R. Protein kinase Cdelta mediates insulin-induced glucose transport in primary cultures of rat skeletal muscle. *Molecular Endocrinology*. 1999; 13: 2002–2012.

24. Braiman L., Sheffi-Friedman L., Bak A., Tennenbaum T., Sampson S.R. Tyrosine phosphorylation of specific protein kinase C isoenzymes participates in insulin stimulation of glucose transport in primary cultures of rat skeletal muscle. *Diabetes*. 1999; 48: 1922–1929.
25. Canavese M., Altruda F., Ruzicka T., Schaub J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of psoriasis – A possible target for novel therapies? *Journal of Dermatological Science*. 2010; (58): 171–176.
26. Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A., Loscalzo J., Zimmerman G.A., McEver R.P., Pober J.S. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998; 91(10): 3527–3561.
27. Corthay A. How do regulatory T cells work? *Scandinavian Journal of Immunology*. 2009; 70: 326.
28. Cox N.H. Diabetes and the skin: an update for dermatologists. *Expert Review of Dermatology*. 2007; (2): 305–316.
29. Craven P.A., Studer R.K., DeRubertis F.R. Impaired nitric oxide-dependent cyclic guanosine monophosphate generation in glomeruli from diabetic rats. *The Journal of Clinical Investigation*. 1994; 93: 311–320.
30. Creamer D., Sullivan D., Bicknell R., Barker J. *Angiogenesis in psoriasis*. Kluwer Academic Publishers. 2002; (5): 231–236.
31. Darnell J.E. G-CSFR (Г-КСФР): путь передачи сигнала Jak-Stat. *Science*. 1997; 277: 1630.
32. Feringer T., Miller O.F. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Dermatologic Clinics*. 2002; 20(3): 483–492.
33. Fuhlbrigge R.C., Kieffer D., Armerding D., Kupper T.S. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin-homing T cells. *Nature*. 1997; 389: 978–981.
34. Gottlieb B. Alice, Dann Frank. Comorbidities in Patients with Psoriasis. *The American Journal of Medicine*. 2009; 122(12): 1150.e1–1150.e9.
35. Gregg E.W., Cadwell B.L., Cheng Y.J. Trends in the prevalence and ratio of diagnosed to undiagnosed diabetes according to obesity levels in the U.S. *Diabetes Care*. 2004; 27(12): 2806–2812.
36. Gulbandilar Eyyup, Cimbiz Ali, Sari Murat, Ozden Hilmi. Relationship between skin resistance level and static balance in type II diabetic subjects. *Diabetes research and clinical practice*. 2008; 82: 335–339.
37. Harrison D.G., Sayegh H., Ohara Y., Inoue N., Venema R.C. Regulation of expression of the endothelial cell nitric oxide synthase. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 1996; (23): 251–55.
38. Igaki T., Itoh H., Suga S., Komatsu Y., Ogawa Y., Doi K., Yoshimasa T., Nakao K. Insulin suppresses endothelial – secretion of C-type natriuretic peptide, a novel endothelium-derived relaxing peptide. *Diabetes*. 1996; 45(3): 62–64.
39. Kai Li, April W. Armstrong. A Review of Health Outcomes in Patients with Psoriasis. *Dermatologic Clinics*. 2012; 30: 61–72.
40. Kobzik L., Bredt D.S., Lowenstein C.J., Drazen J., Gaston B., Sugarbaker D., Stamler, J.S. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 1993; (9): 371–377.
41. Kolls J.K., Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*. 2004; 21: 467.
42. Marcia Ramos-e-Silva, Claudio de-Moura-Castro Jacques. Epidermal barrier function and systemic disease. *Clinics in Dermatology*. 2012; (30): 277–279.
43. Michet C.J. Hip involvement in psoriatic arthritis. *Annals of Rheumatic Disease*. 2009; 60(1): 220–221.
44. Nilesh M. Pandya, Naranjan S. Dhalla, Dev D. Santani. Angiogenesis – a new target for future therapy. *Vascular Pharmacology*. 2006; (44): 265–274.
45. Oble D.A. Focus on TILs: Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma. *Cancer Immunology*. 2009; 9: 3.
46. Picker L.J., Michie S.A., Rott L.S., Butcher E.C. A unique phenotype of skin-associated lymphocytes in humans. Preferential expression of the HECA-452 epitope by benign and malignant T cells at cutaneous sites. *American Journal of Pathology*. 1990; 136: 1053–1068.
47. Porepa L., Joel J. Ray, Paula Sanchez-Romeu, Gillian L. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *CMAJ*. 2010; (21): 1–6.
48. Qian HuSheng, Neplioueva V., Geetha A., Shetty G.A., Channon K.M., George S.E. Nitric oxide synthase gene therapy rapidly reduces adhesion molecule expression and inflammatory cell infiltration in carotid arteries of cholesterol-fed rabbits. *Circulation*. 1999; 99: 2979–2982.
49. Qoyyumi A.A. Endothelial function in health and disease; new insights into the genesis of cardiovascular disease. *The American Journal of Medicine*. 1998; 105: 32–39.
50. Qure A.A., Choi H.K. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension. A prospective study of US female nurses. *Archives of Dermatology*. 2009; 145(4): 379–382.
51. Schechner J.S., Edelson R.L., McNiff J.M., Heald P.W., Pober J.S. Integrins  $\alpha 4\beta 7$  and  $\alpha E\beta 7$  are expressed on epidermotropic T cells in cutaneous T cell lymphoma and spongiotic dermatitis. *Laboratory Investigation*. 1999; 79: 601–607.
52. Schon M.P., Drewniak C., Boehncke W.H. Targeting selectin functions in the therapy of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004; 3: 163–168.
53. Wertheimer E., Trebicz M., Eldar T., Gartsbein M., Nofeh-Mozes S., Tennenbaum T. Differential Roles of Insulin Receptor and Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor in Differentiation of Murine Skin Keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2000; 115(1): 24–29.
54. Wojas-Pelc A., Rajzer L., Rajzer M. Psoriasis and cardiovascular disorders. *Przegl. Lek.* 2002; 59(10): 844–847.
55. Wolf Ronni, Orion Edith, Ruocco Eleonora, Ruocco Vincenzo. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of psoriasis. *Clinics in Dermatology*. 2012; 30: 323–328.

#### Рецензенты:

Хамнуева Л.Ю., д.м.н., зав. кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иркутск;

Сергеева И.Г., д.м.н., профессор кафедры фундаментальной медицины, ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 04.04.2014.