

# Сосудистый эндотелиальный фактор роста и его патогенетическое значение при заболеваниях кожи

Болотная Л. А., Сербина И. М., Сариян Е. И.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

## СУДИННИЙ ЭНДОТЕЛІАЛЬНИЙ ФАКТОР РОСТУ ТА ЙОГО ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ШКІРИ

Болотна Л. А., Сербіна І. М., Саріан О. І.

Систематизовано дані літератури з проблеми ангіогенезу, розглянуто питання патологічної фізіології утворення нових кровоносних судин при деяких хронічних дерматозах. Метою літературного огляду є надання читачу можливості ознайомитися з сучасною медичною проблемою – патологічним кровопостачанням і пов'язаними з цим феноменом питаннями.

## VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND ITS PATHOGENETIC MEANING UNDER THE SKIN DISEASES

Bolotna L., Serbina I., Sarian O.

The literary data on the problem of angiogenesis have been systematized, the questions of pathological physiology of formation of new blood vessels under some chronic dermatoses have been considered. The purpose of the review is to give the reader the possibility to become acquainted with the modern medical problem – the pathological angiogenesis and related to this phenomenon questions.

Проблема ангиогенеза – образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани – сегодня является одной из наиболее изучаемой медицинской научной темой в мире. Это связано с тем, что около 500 млн. жителей планеты нуждаются в терапевтической коррекции патологических процессов ангиогенеза. Под понятием «ангиогенез» понимают процесс образования кровеносных капилляров из предшествующих капиллярных отростков и организации капилляров в сосудистую сеть. В нормальных условиях ангиогенез – это сложный морфогенетический процесс, который играет ключевую роль в развитии, нормальном росте ткани, заживлении ран, репродуктивном цикле у женщин [7, 12, 25]. Патологический ангиогенез наблюдается при ангиогенных заболеваниях, к которым, помимо опухолевого роста, метастазирования, относят [10-12, 15, 34]:

- атеросклероз;
- язвенную болезнь;
- некоторые аутоиммунные заболевания;
- диабетическую ретинопатию;
- эндометриоз;
- меноррагии;
- пролиферативные хронические дерматозы и др.

При заболеваниях венечных артерий, инсульте, напротив, скорость роста новых сосудов явно ниже нормы.

Клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе физиологического и патологического ангиогенеза, сейчас начинают интенсивно исследоваться в дерматовенерологии.

Главным механизмом регуляции процессов ангиогенеза является высвобождение ангиогенных факторов, под действием которых происходит активация эндотелиоцитов (преимущественно в посткапиллярных венулах) и миграция за пределы базальной мембраны с формированием ответвлений основных сосудов. Предполагается, что в механизме миграции эндотелиоцитов большое значение играет активация экспрессии эндотелиальных молекул адгезии, например, E-селектина [5, 11, 15, 38]. Рост новых сосудов детерминирован балансом между его стимуляторами и ингибиторами [12, 25]:

- при низком значении соотношения стимуляторов к ингибиторам образования сосудов ангиогенез блокируется или малоинтенсивен;
- при высоких значениях соотношения происходит активный запуск ангиогенеза.

Стимуляторами ангиогенеза являются:

- сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor) – *VEGF*;
- фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor) – *FGF*;
- ангиогенин, эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor) – *EGF*;
- тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor) – *PDGF*;
- трансформирующий фактор роста (transforming growth factor) – *TGF α* и *TGF β*;
- инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor) – *IGF I* и *II*, *NO*;
- интерлейкин – *IL-8*;
- неспецифические факторы, такие как матриксная металлопротеиназа (*MMP*).

Ингибируют ангиогенез:

- эндостатин;
- растворимые рецепторы *VEGF (sVEGF-R)*;
- тромбоспондин;
- ангиостатин (фрагмент плазминогена);
- вазостатин;
- рестин;
- ингибиторы *MMP (TIMP-1, TIMP-2)* [5, 19, 15, 34, 39].

В 1989 г. французским медиком Наполеоном Феррара выделен *VEGF*, который сравнивают с двуликим Янусом, стоящим на страже и осуществляющим контроль над всем двойственным в жизни. Так и роль *VEGF* в организме человека двойственна [22, 25]:

- с одной стороны, он необходим для стабильности эндотелия и физиологического ангиогенеза;

- с другой, – он играет ведущую роль в патологическом ангиогенезе при опухолевых заболеваниях и является провоспалительным цитокином, индуцирующим активность макрофагов и эндотелия.

*VEGF* – гетеродимерный гликопротеиновый ростовой фактор с молекулярной массой 46-48 кД, продуцируемый различными типами клеток и существующий, по крайней мере, в пяти изоформах, имеющих сходную биологическую активность, но существенно различающихся по биологической доступности [5, 12, 22]. *VEGF* – потенциальный митоген для эпителиальных клеток сосудов, для микро- и макроvasкулярных клеток кровеносных и лимфатических сосудов; при этом транскрипция мРНК *VEGF* индуцируется различными факторами роста и цитокинами, включая *PDGF*, *EGF*, фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor) *TNF α*, *TGF β1*, *IL-1β*, *IGF II* [25, 39].

Он оказывает сильное влияние на проницаемость сосудов, является мощным ангиогенным белком в различных экспериментальных системах, принимает участие в процессах неоваскуляризации в патологических ситуациях.

В норме *VEGF* содержится в тканях в незначительном количестве. Этот цитокин продуцируется различными типами клеток [5, 12, 17 39]:

- макрофагами;
- фибробластами;
- лимфоцитами;
- полиморфноядерными клетками;
- остеобластами;
- эндотелиальными и гладкомышечными клетками;
- мезангиальными клетками клубочков почек;
- тромбоцитами;
- кератиноцитами.

Уровень экспрессии *VEGF* в сыворотке человека прогрессивно уменьшается после рождения и минимален в большинстве тканей взрослых, за исключением мест активного ангиогенеза, таких как овариум, матка, кожа и ее придатки (волосы). Однако экспрессия *VEGF* реиндуцируется во время патологического ангиогенеза (ишемия миокарда, сетчатки, воспаление, прогрессирование атеросклеротические бляшки и опухоли). Учитывая, что *VEGF* – это стресс-индуцированный белок, его регуляция сравнивается с другими кислород- и глюкозорегулируемыми белками; поэтому физиологический и ростовой ангиогенез можно рассматривать, как адаптационный ответ на дефицит кислорода [18]. Происходит активация метаболических путей, регулируемых такими белками, как индуцируемый гипоксией фактор 1, что ведет к увеличению экспрессии проангиогенных факторов, включая *VEGF* и факторы роста фибробластов. В тот момент, когда действие проангиогенных факторов превышает действие антиангиогенных, эндотелиальные клетки переходят из обычного дремлющего состояния в активное. После включения ангиогенеза происходит разрыв базальных мембран и внеклеточного матрикса, главным образом, в результате повышения активности *MMP*. Эти изменения матрикса способствуют миграции эндотелиальных клеток во внесосудистое пространство, где они начинают размножаться, образуя новую капиллярную сеть. По ходу этого процесса привлекаются перicytes, которые прикрепляются к новым сосудам и стабилизируют их. По данным ряда авторов, *VEGF* функционирует в динамическом сочетании с цитокинами,

их растворимыми рецепторами и антагонистами, протеолитическими ферментами, регулируемыми их освобождение из внеклеточного матрикса [5, 10, 17, 34].

Клетки иммунной системы способны секретировать *VEGF* и регулировать процессы ангиогенеза. С другой стороны, они имеют специфические рецепторы для распознавания *VEGF* и сами могут подвергаться его действию, например, при росте опухолей. В организме опухоленосителей *VEGF* может вызывать существенные сдвиги гемо- и лимфопоэза на уровне костного мозга и тимуса. Предполагают, что повышенное содержание этого фактора создает основу для развития иммунодефицита и способствует ускользанию опухоли от иммунного надзора [5, 11, 39]. Добавление *VEGF* к крысиным *T*-лимфоцитам, которые стимулированы митогеном или антигеном, вызывало повышение продукции *INF*  $\gamma$  и снижение *IL*-10 [15, 38].

Основные растворимые формы *VEGF* – молекулы размером 121 и 165 аминокислотных остатков; они же являются и основными биологически активными формами *VEGF* [17, 22]. При этом транскрипция мРНК *VEGF* индуцируется различными факторами роста и цитокинами, включая *PDGF*, *EGF*, *TNF*  $\alpha$ , *TGF*  $\beta$ , *IL*-1 $\beta$ , *IGF* II. Семейство *VEGF* состоит из пяти факторов: *VEGF A*, *VEGF B*, *VEGF C*, *VEGF D* и плацентарного ростового фактора.

Наиболее хорошо изучен *VEGF A*; он может определяться в плазме и сыворотке пациентов, но его уровень в сыворотке значительно выше. Чрезвычайно высокие уровни можно обнаружить в содержимом кист, образующихся у пациентов с опухолями головного мозга или в асцитной жидкости. Более того, *VEGF A* вовлечен во множество других патологических процессов, ассоциированных с усилением ангиогенеза или увеличением проницаемости сосудов. Примерами, где *VEGF A* играет важную роль, могут служить ревматоидный артрит, синдром гиперстимуляции яичников. Диабетическая ретинопатия также ассоциирована с высокими внутриглазными уровнями *VEGF A*, а ингибирование функции *VEGF A* может привести к бесплодию из-за блокировки функции желтого тела [7, 11, 15].

Важность *VEGF A* для роста опухоли была наглядно продемонстрирована с помощью *VEGF*-рецепторов для блокировки пролиферации *in vivo*, а также блокирующих антител к *VEGF* или к одному из *VEGF*-рецепторов. Вследствие этого интерференция с функцией *VEGF A* ста-

ла основным интересом для разработки лекарственных препаратов, направленных на блокаду ангиогенеза и метастазирования. В настоящий момент более 110 фармацевтических компаний во всем мире занимаются разработкой таких антагонистов. Их подходы включают антагонисты *VEGF A* или его рецепторов, селективные ингибиторы тирозинкиназ. Адресность передачи сигналов *VEGF* может иметь важное терапевтическое значение для многих заболеваний и служить основой для разработки будущих антиангиогенных методов лечения.

Исследования последних лет свидетельствуют, что *VEGF* играет важную роль в патогенезе [8, 10, 23, 35, 37]:

- псориаза;
- красного плоского лишая;
- алопеции;
- новообразований кожи и т. д.

Изучение механизмов формирования главного морфологического субстрата заболевания – псориатической бляшки показало роль дермальных сосудистых изменений, которые являются постоянной чертой **псориаза** [3]. Они появляются раньше эпидермальных нарушений и длительно сохраняются после лечения; более того, дермальные сосудистые изменения выявляются в клинически здоровой коже больных и их родственников первой степени родства. При клиническом выздоровлении наблюдается нормализация лишь эпидермальных нарушений; в дерме сохраняется воспалительный процесс, особенно в сосудах. Исследования последних лет, посвященные динамике прогрессирования псориатического процесса, показали, что одним из важнейших факторов, определяющих патогенез этого заболевания, является несбалансированная васкуляризация (нарушенный ангиогенез) [2, 24].

*VEGF* признается ключевым проангиогенным фактором, ответственным за образование новых кровеносных сосудов в псориатических бляшках [31, 38, 44]. Вовлечение ангиогенеза в развитие псориаза доказано с открытием генного полиморфизма по отношению к *VEGF*. У пациентов с тяжелой формой псориаза отмечено нарушение системной регуляции *VEGF* из-за полиморфных вариантов рецепторов к *VEGF* в активированных кератиноцитах кожи [19, 44]. Взаимодействие между *VEGF* и ангиопоэтин / тирозинкиназа рецептор 2 (*Tie*-2) эндотелия при псориазе опосредуется провоспалительным цитокином *TNF*  $\alpha$  [27]. У мышей, экспрессирующих *VEGF* под влиянием

кератиноцит-специфического промоутора K14, описано спонтанное развитие воспалительного процесса в коже, сходное по гистологическим проявлениям с псориазом: эпидермальная пролиферация, T-клеточная инфильтрация, усиление ангиогенеза [26, 38, 41].

Продукция *VEGF* и экспрессия рецепторов *VEGF* 1 и 2 увеличиваются в кератиноцитах эпидермиса при псориазическом поражении [18, 20, 28]. Показано, что сывороточные уровни *VEGF* и *sVEGF R1* у больных обычным псориазом значительно превышают значения в контрольной группе и коррелируют с индексом *PASI* [16, 32]. На ранних стадиях псориазического артрита в синовиальной жидкости также повышено содержание *VEGF* и *TGF β* [6]. В литературе обсуждаются вопросы возможной индукции псориаза под действием не только *VEGF*, но и *IGF I*, *IGF II*, которые являются мощными аутокринно-паракринными регуляторами роста и дифференцировки клеток. Изучение и оценка состояния ангиогенеза у детей, страдающих псориазом, выявили достоверное повышение уровня экспрессии *VEGF* и *IGF I*; при этом повышение *IGF II* во всех возрастных группах было недостоверным [8]. Выявлена тесная корреляция между исходными величинами индекса *PASI* и концентрацией *VEGF* в сыворотке крови больных экссудативным псориазом [2]. Значение *VEGF*, как ключевого посредника между ангиогенезом и воспалением при псориазе, подтверждается гиперэкспрессией *VEGF* в пораженной коже, положительной корреляцией с *TNF α*, MMP-2 и фактором, индуцирующим гипоксию [36]. У больных вульгарным псориазом с различными клиническими проявлениями указанные механизмы патогенеза практически не исследовались.

Лечение топическими глюкокортикостероидами псориаза приводит к [24]:

- значительному снижению концентрации сывороточного *VEGF*, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания (*PASI* > 20);
- увеличению концентрации *sVEGF R1* у пациентов с легкой активностью заболевания (*PASI* < 10).

Результаты исследований показали, что инфликсимаб оказывает позитивное влияние посредством подавления взаимодействия *VEGF* / ангиопоэтин / *Tie-2* [29]. Терапия больных псориазом по методу Гоескетман оказывала положительное влияние уровней *VEGF* и *bFGF*, значительно повышенные до лечения [13]. Еще

одно доказательство важности анти-ангиогенной терапии при псориазе получено при исследовании ретиноидов, которые становятся биологически активными в результате активации ими одного из двух путей: взаимодействия со своими ядерными рецепторами (рецепторами ретиноевой кислоты) либо с ядерным фактором транскрипции *AP-1*. В промоторной области гена *VEGF* имеются четыре *AP-1*-связывающих сайта; взаимодействие ретиноидов с *AP-1* блокирует экспрессию *VEGF*, т. е. ретиноиды обладают анти-*AP-1*- и, следовательно, анти-*VEGF*-активностью [21]. Содержание в сыворотке *VEGF* и *MMP-9* больных вульгарным псориазом уменьшалось через 4 недели лечения одним из цитостатических препаратов – метотрексатом [28]. Обсуждается применение анти-*VEGF* препаратов для лечения псориаза в будущем, так как использование антитела к *VEGF* на мышиных моделях псориаза показало облегчение симптомов болезни.

К ангиогенным дерматозам относят **красный плоский лишай**, при котором нарушения микроциркуляции и гипоксия, а также вовлечение в патогенез воспалительных клеток, секретирующих цитокины (*TNF α*, *IL-1* и т. д.) приводят к индукции *VEGF* [10]. Гиперэкспрессия мРНК *VEGF* у больных красным плоским лишаем четко определяется в верхней части шиповатого и зернистого слоев и коррелирует с плотностью микрососудов в сосочковом слое дермы [37]. По мнению авторов, терапия, направленная на нормализацию уровня *VEGF*, возможно, приведет к стойкой ремиссии заболевания, особенно при поражении слизистых оболочек.

Нарушения васкуляризации волосяных фолликулов играют важную роль в патогенезе состояний, характеризующихся усиленным выпадением волос – **гнездная, диффузная, андрогенетическая алопеция** [1]. Наличие стойкого длительного спазма артериол и венозного застоя, агрегация эритроцитов, наблюдаемые при гнездной алопеции, приводят к выраженным нарушениям капиллярно-тканевой диффузии, накоплению недоокисленных продуктов в очагах поражения, способствуют поддержанию воспаления и хроническому течению заболевания [9, 40].

Волосяные фолликулы человека постоянно вовлечены в циклическую смену роста и регресса, что требует соответствующих изменений кожной васкуляризации во время жизненного цикла. Растущий волосяной фолликул окружен развитой сосудистой сетью, связанной

с глубокими дермальными сосудистыми сплетениями. В фазу анагена, для поддержки быстрой клеточной пролиферации, потребности волосяных фолликулов в энергетических субстратах значительно повышаются. Размер перифолликулярных сосудов во время анагеновой фазы увеличивается почти в четыре раза, быстро уменьшаясь во время катагена и телогена. Эти изменения происходят параллельно с циклическими изменениями размеров волосяных фолликулов.

*VEGF* является одним из важнейших медиаторов роста волосяных фолликулов, оказывая прямое воздействие на их васкуляризацию, а также различные клеточные функции, включая продолжительность жизни клетки, пролиферацию, образование оксида азота и простаглицина [39, 43]. *In vivo VEGF* увеличивает микрососудистую проницаемость и ангиогенез, способствует взаимной адгезии кератиноцитов волоса, повышает прочность, толщину и плотность волос. Перифолликулярный ангиогенез коррелирует во времени и пространстве с усилением экспрессии мРНК *VEGF* фолликулярными кератиноцитами наружного волосяного влагалища. В дермальных сосочках волосяных фолликулов *VEGF* стимулирует пролиферацию клеток матрикса и эндотелиоцитов сосудистой сети, формирование вещества внеклеточного матрикса, поддерживая таким образом фолликулы в состоянии анагена [17]. *VEGF* также влияет на миграцию клеток за счет стимулирования реорганизации актинов и обмена фокальных адгезий. Кроме того, *VEGF* усиливает выработку оксида азота синтазой *eNOS*, стимулируя кровеносные сосуды и увеличивая проницаемость клеточных мембран для передвижения питательных веществ [15].

В экспериментальных работах показано, что у трансгенных мышей с повышенной экспрессией *VEGF* в кератиноцитах наружного волосяного влагалища, клетках сосочков дермы наблюдаются усиление перифолликулярной васкуляризации, ускоренное восстановление волосяного покрова после депиляции и рост более длинных волос. И наоборот, блокада *VEGF* систематическим введением нейтрализующих *VEGF* антител приводит к замедлению роста волос и уменьшению размеров волосяных фолликулов [43].

В качестве основной причины выпадения волос при андрогенетической алопеции в течение долгого времени рассматривался только дигидротестостерон. Это гормон связывается с рецепторами фолликула и подавляет *Bcl-2*, что ведет к апоптозу клеток. Оказалось, что *VEGF*

играет важную роль в профилактике преждевременного апоптоза клеток волосяных фолликулов, способствуя подавлению генов каспазы 9 и взаимодействию *Bcl-2* с генами *Bax* и *Bad*, а также обеспечивает защиту от гипоксии и окислительного стресса; в результате анагенная фаза сохраняется дольше [33].

Повышенная экспрессия молекул *VEGF* в эпителиоцитах волосяного фолликула, активно секретируемых макрофагами в острой фазе гнездной алопеции, свидетельствует об образовании сосудов капиллярного типа. В хроническую фазу в зонах вокруг фолликула преобладали склеротические изменения с накоплением экстрацеллюлярного матрикса, включая коллагеновые волокна, фибробластические элементы и единичные склерозированные спавшиеся сосуды [4].

Учитывая важную роль *VEGF* в биологии волос, этот фактор роста может быть эффективным методом при лечении состояний, характеризующихся нарушением роста волос и миниатюризацией волосяных фолликулов, способствуя увеличению сосудистой поддержки волосяных фолликулов. Действие имеющегося в распоряжении врачей средства от выпадения волос с доказанной эффективностью – миноксидила свидетельствует о том, что в его эффективности не последнюю роль играет влияние на синтез *VEGF* [4]. Установлено, что миноксидил совместно с *VEGF* или посредством *VEGF* активирует экспрессию *VEGF* в клетках сосочков дермы в фазе анагена; благодаря этому обеспечивается достаточная васкуляризация фолликулов на протяжении всей анагеновой фазы [30]. Показано, что в клетках кожных сосочков, изолированных из волосяного фолликула волосистой части головы человека, добавление миноксидила приводило к усилению экспрессии мРНК *VEGF*.

Дифенципрон – одно из эффективных средств лечения гнездной алопеции; будучи сильным аллергеном, дифенципрон при местном применении в качестве иммунотерапевтического средства стимулирует ответную реакцию и способствует нормализации роста волос [35]. Недавние исследования показали, что этот препарат:

- способствует улучшению соотношению клеток *CD4 / CD8* в коже;

- активирует экспрессию сурвивина и таким образом препятствует преждевременному апоптозу;

- активирует экспрессию *VEGF* в кератиноцитах волосяных фолликулов, обеспечивая поступление питательных веществ и кислорода.

В сотрудничестве с компанией «Наноген» был создан уникальный безопасный комплекс, содержащий циклопироксоламин и *sh-VEGF* растительного происхождения. Циклопироксоламин способствует действию *VEGF*, активируя его экспрессию в гипоксических клетках, поддерживает уровень ионов  $Ca^{2+}$  в клетке, обеспечивая передачу сигнала от рецептора *VEGF-R2* [43].

Из представленных в статье данных следует, что исследования ангиогенеза и патогенетической роли *VEGF* начинают интенсивно прово-

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Адаскевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В.* Алопеция (гнездная, андрогенетическая, диффузная). – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 192 с.
2. *Айвазова Т.В., Кушлинский Н.Е., Перламутров Ю.Н.* Особенности ангиогенеза у больных экссудативной формой псориаза // Тез. научно-практ. конф. «Санкт-Петербургские чтения», 2007. – С. 34-35.
3. *Альбанова В.И., Мордовцев В.Н., Тимошин Г.Г.* Морфологические изменения микроциркуляторного русла кожи больных псориазом после лечения. // Вестн. дерматол. венерол. – 1988. – № 3. – С. 4-8.
4. *Гаджигорова А.Г., Коган Е.А., Потеекаев Н.Н., Терешенко Г.П.* Соотношение процессов апоптоза, пролиферации, неангиогенеза и клеточной дифференцировки при иммунном воспалении в очагах гнездной алопеции // Клин. дерматол. венерол. – 2010. – № 2. – С. 25-34.
5. *Киселева Е.П., Крылов А.В., Старикова Э.А., Кузнецова С.А.* Фактор роста сосудистого эндотелия и иммунная система // Успехи совр. биол. – 2009. – Т. 129, № 4. – С. 1-12.
6. *Кундер Е.В., Генералов И.И., Литвяков А.М., Волкова М.В.* Псориатический артрит: иммунопатология и клинические особенности // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2005. – № 3. – С. 26-34.
7. *Манухина Е.И., Манухин И.Б., Студеная Л.Б., Геворкян М.А.* Клиническое значение сосудистого эндотелиального фактора роста у больных с синдромом поликистозных яичников // Гинекология. – 2011. – № 3. – С. 23-27.
8. *Намазова Л.С., Мазитова Л.П., Мурашкин Н.Н.* Особенности ангиогенеза и обоснование патогенетической терапии у детей, страдающих псориазом // Вестн. дерматол. венерол. – 2009. – № 1. – С. 81-87.
9. *Олисова О.Ю., Пинсон И.Я., Верхогляд И.Б.* Особенности микроциркуляции кожи головы у больных гнездной алопецией и ее динамика на фоне терапии эксимерным лазером // Рос. журн. кожн. вен. болезней. – 2010. – № 4. – С. 59-61.
10. *Петрова Л.В., Кушлинский Н.Е., Ильина Н.Е.* Фактор роста эндотелия сосудов как показатель гипоксии тканей, его возможная роль в патогенезе плоского лишая слизистой оболочки рта // Вестн. дерматол. венерол. – 2004. – № 5. – С. 7-8.
11. *Прозоровский В.* Кровеносные сосуды и рак // Наука и жизнь. – 2006. – № 9. – С. 9-14.
12. *Спринджук М.В.* Ангиогенез. // Морфология. – 2010. – Т. IV, № 3. – С. 4-13.
13. *Andrys C., Borska L.* Angiogenic activity in patients with psoriasis is significantly decreased by Goeckerman's therapy // Arch. Dermatol. Res. – 2007. – Vol. 298, No 10. – P. 479-483.
14. *Canavese M., Schaube J.* Vascular endothelial growth factor and psoriasis pathogenesis: major culprit, treatment target, or possible biomarker? // Int. J. Clin. Rev. – 2011. – Vol. 7, No 5. – P. 112-115.
15. *Carmeliet P.* Angiogenesis in life, disease and medicine // Nature medicine. – 2005. – Vol. 438, No 11. – P. 932-936.
16. *Creamer D., Allen M., Jaggar R. et al.* Mediation of systemic vascular hyperpermeability in severe psoriasis by circulating vascular endothelial growth factor // Arch. Dermatol. – 2002. – Vol. 138, No 6. – P. 791-796.
17. *Cross M. J.* VEGF-receptor signal transduction // Trends in Biochemical Sciences. – 2003. – Vol. 28, No 6. – P. 488-494.
18. *Detmar M., Brown L.F., Berse B. et al.* Hypoxia regulates the expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF) and its receptors in human skin // J. Invest. Dermatol. – 1997. – Vol. 108, No 7. – P. 263-268.
19. *Detmar M.* The roles of VEGF and thrombospondins in skin angiogenesis // J. Dermatol.

- Sci. – 2000. – Vol. 24, suppl 1. - S78–S84.
20. *Detmar M.* Evidence for Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) as a Modifier Gene in Psoriasis // *J. Invest. Dermatol.* - 2004. – Vol. 122, No 8. – P. 45-49.
  21. *Diaz B.V., Lenoir M.C., Ladoux A., Frelin C.* Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human keratinocytes by retinoids // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275, No 12. – P. 642-650.
  22. *Ferrara N.* Molecular and biological properties of VEGF // *J. Mol. Med.* – 1999. – Vol. 77. – P. 527-543
  23. *Fink A. M., Cauza E.* Vascular endothelial growth factor in patients with psoriatic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* - 2007. – Vol. 25, No 2. - P. 305-308.
  24. *Flisiak I.* Effect of psoriasis therapy on VEGF and its soluble receptors serum concentrations // *I. Flisiak, P. Zaniewski, M. Rogalska-Taranta, B. Chodyncka* // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* - 2011. - No 3. – P. 42-47.
  25. *Forough R.* New frontiers in angiogenesis. – NY., B. ets : Springer, 2006. – 203 p.
  26. *Kunstfeld R., Hirakawa S., Lange-Asschenfeldt B.* Induction of cutaneous delayed-type hypersensitivity reactions in VEGF-A transgenic mice results in chronic skin inflammation associated with persistent lymphatic hyperplasia // *Blood.* – 2004. – Vol. 104, No 6. – P. 1048–1057.
  27. *Kuroda K., Sapadin A., Fleischmajer R., Lebowohl M.* Altered expression of angiopoietins and Tie2 endothelium receptor in psoriasis // *J. Invest. Dermatol.* – 2001. – Vol. 116, No 4. – P. 713-720.
  28. *Liang H., Fan X., Liang F.* Effects of methotrexate on serum expression of MMP-9 and VEGF in patients with psoriasis vulgaris // *Pract. Pharm. Clin. Rem.* – 2010. – Vol. 23, No 2. – P. 234-237.
  29. *Markham T., Mullan R., Golden-Mason L.* Resolution of endothelial activation and down-regulation of Tie2 receptor in psoriatic skin after infliximab therapy // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2006. – Vol. 54, No 7. – P. 1003-1012.
  30. *Messenger A.G., Rundegren J.* Minoxidil: mechanisms of action on hair growth // *Br. J. Dermatol.* - 2004. – Vol. 150, No 11. – P. 186-194.
  31. *Mohammad N.S., Elsayed N., Bassiouny R.* Increased production of vascular endothelial growth factor in the lesion of psoriasis. **A new target therapy** // *JMRI.* – 2008. – Vol. 29, No 2. - P. 81-86.
  32. *Nielsen H.J., Christensen I.J., Svendsen M.N.* Elevated plasma levels of vascular endothelial growth factor and **plasminogen activator inhibitor-1 decrease during improvement of psoriasis** // *Inflamm. Res.* – 2002. – Vol. 51, No 10. – P. 563–567.
  33. *Otomo S.* Hair growth effect of minoxidil // *Nihon Yakurigaku Zasshi.* – 2002. – Vol. 119, No 3. - P. 167-174.
  34. *Ribatti D.* History of research on tumor angiogenesis // NY., B. ets : Springer, 2009. – 125 p.
  35. *Simonetti O., Lucarini G., Biagini G., Offidani A.* Expression of vascular endothelial growth factor, apoptosis inhibitors (survivin and p16) and CCL27 in alopecia areata before and after diphencyprone **treatment: an immunohistochemical study** // *Br. J. Dermatol.* – 2004. – Vol. 150, No 5. – P. 940-948.
  36. *Simonetti O., Lucarini G.* VEGF is likely a key factor **in the link between inflammation and angiogenesis in psoriasis: results of an immunohistochemical study** // *Intern. J. Immunopath. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 19, No 4. – P. 751-760.
  37. *Sun L., Yamasaki K., Shirakata Y.* Vascular endothelial growth factor is overexpressed in lichen planus keratinocytes and its expression correlates with increased dermal microvessels in lesional skin // *Jap. J. Dermatol.* – 2000. - Vol. 110, No 9. - P. 1395-1402.
  38. *Teige I.* Regulatory T Cells Control VEGF-dependent skin inflammation // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. - 129, No 11. - P. 1437–1445.
  39. *Walsh D.A.* Pathophysiological mechanisms of angiogenesis // *Adv. Clin. Chem.* – 2007. – Vol. 44, No 1. – P. 187–221.
  40. *Whiting D.A.* Histopathologic features of alopecia areata: a new look // *Arch. Dermatol.* - 2003. – Vol. 139, No 4. - P. 1555-1559.
  41. *Xia Y.P., Li B., Hylton D., Detmar M., Yancopoulos G.D.* Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis // *Blood.* – 2003. – Vol. 102, No 11. - P.161–168.
  42. *Xiao Y. M.* **Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors on keratinocytes in psoriasis: regulated by calcium independent of VEGF** // *Xiao Y.M., Xiao H.Y., Sui Q.C., Zhang Y.B., Min Z.* // *J. Cell. Mol. Med.* – 2008. - Vol. 12, No 2. – P. 649-660.
  43. *Yano K., Brown L.F., Detmar M.* Control of hair growth and follicle **size by VEGF-mediated angiogenesis** // *Clin. Invest.* - 2001. – Vol.107, No 4. - P. 409-417.
  44. *Young H.S., Summers A.M., Bhushan M.* Single nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor (VEGF) in psoriasis of early onset // *J. Invest. Dermatol.* – 2004. – Vol. 122, No 9. – P. 209–215.