

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv627134>

Научный обзор



Ангиогенез при псориазе как терапевтическая мишень (обзор литературы)

Н.Г. Кочергин¹, А.А. Брежнева¹, О.С. Яцкова², А.А. Фадеев¹¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;² Центральная поликлиника, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Одной из характерных особенностей псориаза является повышенная васкуляризация в псориатической бляшке. Известно, что данный процесс происходит в результате патологического ангиогенеза, который ведёт к увеличению кровеносных сосудов в очаге поражения, усилению пролиферации эндотелиальных клеток, вазодилатации и повышенной проницаемости сосудистой стенки, облегчая проникновение иммунных клеток и усиливая воспаление. В процессе ангиогенеза при псориазе задействованы многие сигнальные молекулы. Наиболее важным индикатором выраженности патологического ангиогенеза является эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF). Рассматривается вопрос об использовании анализа сыворотки крови на концентрацию эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) и диагностических методик визуализации сосудистой сети в псориатических бляшках для определения тяжести течения заболевания и разработки дополнительных методов лечения, направленных на снижение васкуляризации. В настоящий момент механизмы ангиогенеза при псориазе активно изучаются, особенно интересны возможности терапевтического влияния на данное звено патогенеза.

Авторами представлен анализ актуальной литературы по данной теме, предложены возможные доступные стратегии лечения с опорой на полученные данные. Показано, что необходимы дальнейшие исследования в этом направлении для оптимизации терапии псориаза, основной целью которой будут сокращение сроков лечения и продление времени ремиссии.

Ключевые слова: вульгарный псориаз; ангиогенез; эндотелиальный фактор роста сосудов; VEGF; общая аэрокриотерапия; ПУВА-терапия.

Как цитировать:

Кочергин Н.Г., Брежнева А.А., Яцкова О.С., Фадеев А.А. Ангиогенез при псориазе как терапевтическая мишень (обзор литературы) // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2024. Т. 27, № 3. С. 348–359. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv627134>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv627134>

Review

Angiogenesis in psoriasis as a therapeutic target (literature review)

Nikolay G. Kochergin¹, Anna A. Brezhneva¹, Olga S. Yazkova², Alexander A. Fadeev¹¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;² Central polyclinic, Moscow, Russia

ABSTRACT

One of the characteristic features of psoriasis is increased vascularization in the psoriatic plaque. It is known that this process occurs as a result of pathological angiogenesis, which leads to an increase of blood vessels in the lesion, increased proliferation of endothelial cells, vasodilation and increased permeability of the vascular wall, facilitating penetration of immune cells and increasing inflammation. Many signaling molecules are involved in the process of angiogenesis in psoriasis. The most important indicator of the severity of pathological angiogenesis is endothelial vascular growth factor (VEGF). The issue of using blood serum analysis for endothelial vascular growth factor (VEGF) and diagnostic imaging techniques of the vascular network in psoriatic plaques to determine the severity of the process and the possibility of using additional treatment directions aimed at reducing vascularization is being considered. At the moment, the mechanisms of angiogenesis in psoriasis are being actively studied, and the possibilities of therapeutic influence on this link of pathogenesis are especially interesting.

The authors present an analysis of the current literature on this topic, and suggest possible available treatment strategies based on the data obtained. Further research in this direction is needed to optimize the therapy of psoriasis, the main purpose of which will be to reduce the duration of treatment and prolong the time of remission.

Keywords: psoriasis; angiogenesis; endothelial vascular growth factor; VEGF; cryotherapy; PUVA.

To cite this article:

Kochergin NG, Brezhneva AA, Yazkova OS, Fadeev AA. Angiogenesis in psoriasis as a therapeutic target (literature review). *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2024;27(3):348–359. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv627134>

Received: 18.02.2024

Accepted: 15.04.2024

Published online: 04.07.2024

ВВЕДЕНИЕ

Вульгарный псориаз — одно из наиболее распространённых хронических рецидивирующих иммуноопосредованных кожных заболеваний с генетической предрасположенностью, поражающих в первую очередь кожные покровы и нередко ногти и опорно-двигательный аппарат. Заболевание характеризуется гиперпролиферацией кератиноцитов, нарушением ороговения, воспалением, изменениями в иммунной регуляции, расширением сосудов и усиленным ангиогенезом. Наиболее характерные проявления псориаза — инфильтрированные папулы и бляшки с шелушением на поверхности, изменение ногтей пластин, артропатии [1–3].

Неоваскуляризация является характерной особенностью псориаза [4]. В псориазных бляшках отмечается десятикратное увеличение кровотока за счёт расширения и удлинения сосочковых капилляров [5]. В некоторых работах продемонстрировано, что ангиогенез предшествует появлению псориазных высыпаний, которые в свою очередь исчезают при нормализации микроциркуляторного русла. Ангиогенез облегчает проникновение иммунных клеток в поражённую область, приводит к увеличению кровеносных сосудов, усилению пролиферации эндотелиальных клеток, вазодилатации и повышенной проницаемости сосудистой стенки [6, 7]. Макроскопически это проявляется известным феноменом Ауспица («кровяной росы») — появлением точечного кровотечения при удалении чешуек с поверхности псориазной бляшки [8].

Наиболее важным индикатором выраженности патологического ангиогенеза является эндотелиальный фактор роста сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Он опосредует ангиогенез и активируется в бляшках и плазме больных псориазом. VEGF индуцирует митогенез и миграцию эндотелиальных клеток и способствует прорастанию клеток и образованию сосудистых трубок. Плазматические уровни VEGF типа A (VEGF-A) при псориазе выше, чем у здоровых индивидуумов, и коррелируют с тяжестью течения заболевания. Устойчиво высокий, согласно критериям индекса площади и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI), уровень VEGF даже в период ремиссии может иметь важное значение для определения времени ремиссии, поскольку способствует проницаемости сосудов, что усиливает проникновение медиаторов воспаления [9, 10].

Одним из основных методов лечения псориаза является ПУВА-терапия, главный эффект которой заключается в снижении избыточной пролиферации кератиноцитов. Однако нередко псориаз трудно поддаётся стандартным методам лечения, и часто даже после полного курса фототерапии наблюдаются рецидивы заболевания.

Разработка новых методик терапии псориаза, приводящих к снижению VEGF и уменьшению неоваскуляризации, может дополнять стандартные подходы к лечению бляшечного псориаза и являться полезной стратегией

в лечении хронического воспаления [8]. Предполагается, что использование методики общей аэрокриотерапии в комбинации с ПУВА-терапией (длинноволновые ультрафиолетовые лучи в сочетании с фотосенсибилизатором 8-метоксипсораленом) может оказывать позитивное влияние на уровни васкуляризации в псориазной бляшке. Особый интерес представляет влияние аэрокриотерапии на уровни VEGF, что могло бы усилить эффект при ПУВА-терапии, привести к более выраженному терапевтическому ответу и более длительной ремиссии после основного курса лечения.

В настоящее время литературные данные о комбинированном применении ПУВА и общей аэрокриотерапии в лечении псориаза отсутствуют. Использование такого комбинированного подхода в комплексном лечении больных псориазом, на наш взгляд, позволит увеличить эффективность проводимого лечения, однако механизмы данной технологии требуют более детального изучения.

Данный обзор литературы выполнен с целью поиска литературных источников, посвящённых роли ангиогенеза и фактора роста эндотелия сосудов в развитии и течении вульгарного псориаза, а также влиянию физиотерапевтических методик ПУВА и общей аэрокриотерапии на данные механизмы патогенеза. Для этого в доступных базах современной научной литературы с глубиной поиска не более 10 лет отбирали работы по соответствующей теме. Проанализированы исследования о значении ангиогенеза и концентрации VEGF в патогенезе вульгарного псориаза, а также влиянии ПУВА и аэрокриотерапии на механизмы патологической васкуляризации.

АНГИОГЕНЕЗ ПРИ ВУЛЬГАРНОМ ПСОРИАЗЕ

В патогенезе вульгарного псориаза большую роль играют сосудистые изменения. Характерной чертой псориазных бляшек при гистологическом исследовании являются удлинение межсосочковых клиньев эпидермиса, извитые и расширенные капилляры [5]. Имеются данные, что морфологические изменения в коже, такие как расширение поверхностных сосудистых сплетений, их извитость, ангиогенез, повышенное образование эндотелиальных вен и повышенная выработка щелочной фосфатазы в капиллярах, могут предшествовать видимой эпидермальной гиперплазии в псориазных бляшках [8, 11, 12].

Установлено, что расширение сосудистой сети происходит в процессе развития новых кровеносных сосудов. В этом задействованы два механизма — ангиогенез и васкулогенез. Ангиогенез происходит, когда эндотелиальные клетки прорастают из ранее существовавших кровеносных сосудов, мигрируют и пролиферируют, образуя новые кровеносные сосуды. Васкулогенез — это образование *de novo* сосудов в результате дифференцировки эндотелиальных клеток-предшественников [13, 14].

Сам процесс ангиогенеза при псориазе тесно связан с активацией эндотелия сосудов цитокинами и факторами роста [14]. А.С. Dudley и А.В. Griffioen [15] сообщают, что иммунные клетки, продуцирующие цитокины, такие как интерлейкины (interleukin, IL) 1, 6 и 22, активируют избыточную пролиферацию кератиноцитов. Эти процессы ведут к экспрессии VEGF, что активирует ангиогенез. VEGF-A в коже пациентов с псориазом вырабатывается главным образом активированными кератиноцитами [8].

При ангиогенезе задействовано большое количество стимулирующих проангиогенных факторов, продуцируемых в псориазных бляшках, к примеру, таких как IL-8, IL-9, IL-17, VEGF, фактор некроза опухоли- α (tumour necrosis factor alpha, TNF- α), индуцируемый гипоксией фактор (hypoxia-inducible factor, HIF), фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), фактор роста эндотелиальных клеток, полученный из тромбоцитов (platelet-derived endothelial cell growth factor, PD-ECGF), фактор ангиогенеза, стимулирующий эндотелиальные клетки (endothelial cell stimulating angiogenesis factor, ESAF), циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), вазоактивные факторы (эндотелин и оксид азота [NO]), а также антиангиогенные факторы, такие как ангиостатин, тромбоспондин и эндостатин. Нарушение взаимодействия между про- и антиангиогенными факторами также ведёт к патологическому ангиогенезу, что инициирует развитие заболевания. IL-17, секретируемый клетками Th17, усиливает регуляцию ангиогенных факторов, включая VEGF и IL-8. TNF- α , продуцируемый тучными клетками, макрофагами, кератиноцитами и лимфоцитами, по-видимому, усиливает экспрессию рецепторов IL-8, VEGF, FGF, Ang и Tie-2 в эндотелиальных клетках. Установлена значительная роль этих факторов в индукции пролиферации сосудов в псориазных бляшках, так как снижение их уровней сопровождается улучшением состояния кожного покрова [8, 13, 14].

L. Zhou и соавт. [12] предполагают, что за сосудистые изменения могут отвечать мезенхимальные стволовые клетки, поскольку псориазные мезенхимальные стволовые клетки по сравнению с нормальными секретируют больше ангиогенных факторов, таких как VEGF и NO, и демонстрируют более высокие уровни экспрессии ангиогенных генов, таких как HIF1 α , трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta, TGF- β) и ангиопоэтин. Предполагается, что мезенхимальные стволовые клетки способствуют пролиферации кожных капилляров путём сверхэкспрессии ангиогенных цитокинов и факторов роста. Показано, что некоторые гены и белки дермальных мезенхимальных стволовых клеток при псориазе являются аномальными и связаны с функцией эндотелиальных клеток [16]. Кроме того, выявлена патологическая роль эндотелиальных клеток микрососудов кожи человека (human dermal microvascular endothelial cells, HDMEC): в исследованиях у больных псориазом они демонстрировали повышенную миграцию и образование сосудистых трубок, а также снижение пролиферации

и энергетического метаболизма по сравнению с HDMEC у здоровых людей, что указывает на их патогенетическую роль при псориазе [17].

Ангиогенез псориазных поражений («воспалительный ангиогенез») характеризуется значительной вазодилатацией, удлинением сосудов и повышенной сосудистой проницаемостью. В здоровой коже в петлях капилляров наблюдается преимущественно артериальный фенотип. В псориазных бляшках присутствуют типичные характеристики венозных капилляров, характеризующиеся однослойной или многослойной базальной мембраной и фенестрированным эндотелием, включая перемычковые эндотелиальные отверстия, которые повышают проницаемость сосудов. Большая роль неангиогенеза при псориазе подтверждается тем, что улучшение состояния кожи больных на фоне проводимой терапии сопровождается нормализацией процесса формирования новых кровеносных сосудов [8, 13].

Проводились попытки оценки эффективности терапии псориаза посредством измерения интенсивности микрососудистой перфузии в бляшках, например, с использованием нативных капилляроскопических изображений микрососудов бляшек у пациентов с псориазом, получавших лечение импульсным лазером на красителе [18]. Предполагается, что измерение кожной перфузии с использованием неинвазивных методов может быть ценным маркером для оценки эффективности терапии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, может ли неинвазивная визуализация кожи способствовать оценке остаточной активности псориазного заболевания. S.C. Hanssen и соавт. [14], изучая влияние адалимумабана на васкуляризацию при псориазе, сообщают, что неинвазивное измерение сосудистой функции может быть ценным маркером активности заболевания. Кроме того, дополнительные знания о роли и реакции сосудистой сети могут быть крайне важны для ранней оценки эффективности терапии, возможно, с использованием неинвазивных методов, таких как ультразвуковая доплерография кожи.

Таким образом, сложный патологический ангиогенез в псориазной бляшке дополнительно увеличивает приток провоспалительных цитокинов, усиливая воспалительный процесс. Активная васкуляризация отмечается ещё до начала клинических проявлений, и сохраняется даже после проведённой терапии, возможно, играя роль в быстрых рецидивах заболевания. В настоящий момент влияние на механизмы ангиогенеза при вульгарном псориазе представляет значительный практический интерес.

VEGF В РАЗВИТИИ ПСОРИАЗА

Особого внимания заслуживает VEGF. Он является типичным проангиогенным фактором для входящих сигналов Notch, регулирующих физиологический ангиогенез и неоваскуляризацию. Ранее уже упоминалось, что при псориазе

увеличиваются уровни многих ангиогенных факторов, однако ряд данных указывает на значительную роль в патогенезе псориаза и неоангиогенезе именно VEGF. Доказано, что экспрессия VEGF повышается как в очаге псориаза, так и в сыворотке крови пациентов с псориазом. VEGF действует как аутокринный регулятор эпидермальной гиперплазии, вызывая дисбаланс кератина при псориазе и эпидермальную гиперплазию, формируя характерное для псориаза морфологическое поражение [8, 12, 19]. Семейство VEGF включает типы VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный фактор роста (placental growth factor, PlGF), но считается, что именно VEGF-A является ключевым регулятором ангиогенеза [7, 15].

VEGF способствует образованию молекул клеточной адгезии в капиллярах и повышает проницаемость сосудов, что приводит к миграции лейкоцитов к коже у больных псориазом, усиливая воспаление. Этот процесс приводит к увеличению потребления кислорода и дальнейшей активации прочих ангиогенных факторов, что затрудняет лечение псориаза. Исследование механизма ангиогенеза при вульгарном псориазе показало, что концентрация VEGF-A у пациентов положительно коррелировала со значениями PASI (индекс площади и тяжести псориазных поражений) и BSA (индекс площади поражения). Таким образом, VEGF, играя важную роль в ангиогенезе и воспалении, может быть использован в качестве оценки тяжести вульгарного псориаза [13, 19].

Согласно разным исследованиям, количество VEGF в бляшках при псориазе ассоциируется с тяжестью кожного заболевания, а уровни в плазме крови могут предсказывать неблагоприятные сердечные события у лиц с атеросклерозом. Ингибирование ангиогенеза может улучшить состояние при псориазе, в то время как регресс псориазных бляшек может приводить к нормализации сосудистой структуры. В некоторых исследованиях показано, что дефицит VEGF приводит к увеличению апоптоза эндотелиальных клеток и редукции кровеносных сосудов [12, 17, 20].

На основании этого ингибирование ангиогенеза посредством подавления VEGF может быть многообещающим подходом к лечению псориаза. Предполагается, что терапия будет особенно эффективна у пациентов с высоким уровнем VEGF-A. Некоторые пациенты сообщали, что лечение анти-VEGF (бевацизумабом по онкологическим показаниям) приводило к ремиссии псориаза [7, 15].

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ И АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА НА АНГИОГЕНЕЗ

В настоящее время изучается дополнительное влияние гипоксии и активных форм кислорода (АФК) на механизмы ангиогенеза при псориазе. Кроме рекрутинга Т-клеток, воспаления, аномального роста сосудов и ангиогенеза в дерме, при псориазе отмечают локальную

гипоксию [21]. Имеются данные, что в условиях гипоксии и воспаления высвобождаются различные ангиогенные факторы, что приводит к запуску неоваскуляризации. Известно, что гипоксия запускает высвобождение проангиогенных факторов, а именно индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1) и цитокинов, таких как VEGF [16].

VEGF регулируется также кислородом. Концепция, что пониженный уровень O_2 является центральной движущей силой в формировании новой сосудистой сети, была удостоена в 2019 году Нобелевской премии по медицине [22]. В условиях низкого содержания кислорода сигнальные пути индуцируют гетеродимеризацию активатора транскрипции HIF-1, связанного с адаптацией как к клеточной, так и организменной гипоксии. Поскольку ангиогенез зависит не только от экспрессии проангиогенных, но и антиангиогенных факторов, регуляция ангиогенеза зависит от молекулярного баланса между стимуляторами и ингибиторами. Проангиогенная сигнализация усиливается под действием патофизиологических стимулов, таких как гипоксия, которая является результатом увеличения массы тканей, дисфункции сосудов и окклюзии сосудов [8, 15].

Снижение содержания клеточного кислорода увеличивает активность HIF-1 [21]. Являясь мощным индуктором VEGF, активируемый активными формами кислорода HIF-1 способствует ангиогенезу, запуская экспрессию VEGF. Таким образом, ангиогенез может индуцироваться АФК-опосредованным оксидативным стрессом. Всё больше данных указывает на то, что ангиогенез, связанный с оксидативным стрессом, в значительной степени зависит от участия VEGF [23].

Окислительный стресс при псориазе является ключевым метаболическим фактором, определяющим выработку АФК. Сигнальные пути Wnt и Notch также вовлечены в патогенез [24]. Было проведено множество исследований, демонстрирующих роль окислительного стресса в патогенезе псориаза. В частности, было показано, что экспрессия антиоксиданта супероксиддисмутазы была снижена в эпидермисе и дермальной области псориазных поражений, в то время как экспрессия HIF-1 α — повышена [21].

Повышение продукции АФК происходит при недостатке антиоксидантов, причиной которой может являться гипоксия. В настоящее время известно, что окислительно-восстановительная сигнализация, опосредованная АФК, играет центральную роль в ангиогенезе. В физиологическом процессе АФК играют важную роль в клеточной дифференцировке и поддержании гомеостаза. Перепроизводство АФК (O_2 и H_2O_2), в свою очередь, способствует неоваскуляризации. Проангиогенные факторы индуцируют провоспалительные клетки для участия в патологическом процессе, которые, в свою очередь, также служат существенным источником АФК. Их избыток запускает окислительный стресс, дополнительно стимулируя ангиогенез, повреждая клетки/ткани и приводя

к различным патологическим изменениям. Повышаются уровни экспрессии молекул клеточной адгезии в капиллярах, и увеличивается проницаемость сосудов, что приводит к усиленной миграции лейкоцитов со стороны кожи. Замыкается патологический круг, что ведёт к развитию хронического кожного воспаления, характерного для псориаза [12, 23].

АФК индуцируют высвобождение VEGF из различных типов клеток, тогда как VEGF, в свою очередь, способствует миграции и пролиферации эндотелиальных клеток за счёт увеличения внутриклеточных АФК. Таким образом, путь VEGF может быть решающим связующим звеном между оксидативным стрессом, гипоксией и ангиогенезом при псориазе, особенно для сигнального пути HIF-1 α /VEGF, играющего синергетическую роль в неоваскуляризации псориаза. Следовательно, патогенетический путь, включающий в себя гипоксию, АФК, высокие уровни VEGF и, как следствие, усиление ангиогенеза и воспаления, может быть потенциальной мишенью в лечении псориаза. Однако специфическая взаимосвязь между АФК и ангиогенезом при псориазе требует дальнейшего изучения, что способствует более полному выяснению патогенеза псориаза и расширению оптимальных методов лечения этого заболевания [23].

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ АНГИОГЕНЕЗ

Моноклональные антитела к VEGF

Влияние на механизмы патологического ангиогенеза рассматривается сегодня как новое перспективное направление в терапии вульгарного псориаза. Многообещающими препаратами являются моноклональные антитела к VEGF и другие антиангиогенные агенты [16]. Разработаны терапевтические стратегии блокады VEGF-A, включающие (1) прямую нейтрализацию VEGF-A с использованием моноклональных антител, таких как бевацизумаб, ранибизумаб и рамуцизумаб; (2) ингибирование рецептора VEGF-A с использованием ингибиторов тирозинкиназы рецептора VEGF-A, таких как сорафениб, регорафениб, сунитиниб и вандетаниб; (3) предотвращение связывания VEGF-A с его рецепторами с использованием белка слияния ложных рецепторов, который связывается со свободным VEGF-A, таким как VEGF Trap (афлиберцепт). Имеются сообщения об улучшении течения псориаза у пациентов, получавших лечение этими ингибиторами при других состояниях, и на животных моделях. Показано также, что антиангиогенная терапия и новый низкомолекулярный ингибитор VEGF/VEGFR-2 эффективны в уменьшении количества и размера микрососудов в коже и подавлении ангиогенеза при псориазе [20].

В одном из исследований продемонстрировано, что мазь сунитиниб для местного применения способствовала

ослаблению имиквимодиндуцированного псориазоподобного воспаления за счёт регуляции пролиферации и апоптоза кератиноцитов посредством подавления экспрессии p-Stat3 и VEGF [25]. Имеются также сведения, что талидомид эффективно действует посредством ингибирования VEGF- и FGF-2-опосредованного ангиогенеза [23].

Пилотное исследование А. Luengas-Martinez и соавт. [24] обеспечивает подтверждение принципа ингибирования VEGF-A в качестве адъювантной стратегии лечения для избирательного воздействия на сосудистую патологию при псориазе. Предполагается, что этот подход может быть особенно полезен для пациентов с высоким уровнем VEGF-A. Это позволило бы персонализировать и дополнить существующие антицитокиновые стратегии и другие стандартные методы лечения псориаза.

Фармакологические подходы к нацеливанию на систему VEGF-A/VEGFR в настоящее время широко используются, особенно в области онкологии и офтальмологии. Однако, несмотря на важность сосудистой сети в патогенезе псориаза, ни одна терапия против VEGF-A не была лицензирована для его лечения [23], в связи с чем возник вопрос, как мы можем повлиять на неоангиогенез доступными в практике физиотерапевтическими методиками.

Антиоксиданты

Давно известно, что применение препаратов, нацеленных на оксидативный стресс, таких как антиоксиданты, весьма полезно для лечения кожных заболеваний. К примеру, исследования показали, что глабридин ослаблял вызванное имиквимодом псориазоподобное воспаление в коже мышей BALB/c за счёт улучшения антиоксидантного статуса и снижения уровня провоспалительных цитокинов.

Снижая перекисное окисление липидов и модулируя высвобождение Ca²⁺, колхицин значительно индуцировал защитные эффекты на оксидативный стресс в нейтрофилах пациентов.

Что ещё более важно, высокие дозы витамина С благодаря своему антиоксидантному действию могут эффективно применяться при кожных заболеваниях. Так, благодаря своим мощным антиоксидантным свойствам, антиангиогенезу, антипролиферации и антионкогенезу проантицианидины широко используются в лечении различных заболеваний, связанных с оксидативным стрессом и ангиогенными факторами [23].

ПУВА-терапия

Несмотря на огромные достижения в области терапии псориаза и использование многочисленных высокоэффективных биологических препаратов, действующие клинические рекомендации по лечению по-прежнему рекомендуют ПУВА-терапию в качестве первой линии при псориазе средней и тяжёлой степени. Известно, что фототерапия может подавлять системное воспаление у пациентов с псориазом, снижая уровень С-реактивного

белка и IL-6 в сыворотке крови. ПУВА-терапия действует главным образом путём подавления пролиферации кератиноцитов, индуцирования их апоптоза, регуляции функции лимфоцитов и антигенпредставляющих клеток, а также снижения выработки цитокинов, таких как TNF- α . В исследовании S. Coimbra и соавт. [9] в конце курса ПУВА-терапии наблюдалось значительное снижение уровня VEGF, однако уровни в плазме крови всё ещё были значительно выше, чем в контрольной группе [26]. Предполагается, что ПУВА-терапия может снижать экспрессию VEGF за счёт первичного воздействия на выработку VEGF кератиноцитами или вторично, после ингибирующего воздействия на пролиферацию кератиноцитов [27].

Известно, что ПУВА-терапия уменьшает избыточную пролиферацию кератиноцитов при псориазе. Однако имеются данные, что ультрафиолетовый свет может индуцировать АФК, которые активируют воспалительный путь через транскрипционный фактор NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). Подавление АФК, приводящее к уменьшению продукции TNF- α и ангиопоэтина-2, изучено недостаточно [28].

Высокая эффективность фототерапии сопровождается известными побочными реакциями, которые могут быть значительно снижены благодаря тщательному подходу к лечению и вниманию к противопоказаниям. Известными последствиями высоких кумулятивных доз ультрафиолета являются фотостарение кожи и фотоканцерогенез. Повышенный риск развития плоскоклеточного рака описан после >150 процедур ПУВА, при этом о значительно повышенном риске сообщалось уже после >350 процедур. Данные американских публикаций указывают на увеличение риска развития меланомы после ПУВА-терапии, но это может быть частично связано с тем фактом, что американские протоколы включают ежемесячные поддерживающие процедуры после достижения ремиссии, тогда как европейские протоколы не придерживаются рекомендаций дальнейшего облучения после наступления ремиссии и не показывают повышенного риска развития меланомы [27].

Для снижения риска побочных эффектов в рамках оптимизации терапии псориаза представляет интерес использование минимально необходимого количества процедур ПУВА-терапии с достижением выраженного клинического эффекта и длительной ремиссией после полного курса.

Общая аэрокриотерапия

Общая аэрокриотерапия — метод кратковременного воздействия на тело человека экстремально низкой температурой в медицинских целях. Как правило, используется охлаждённый воздух, обычно подаваемый в виде жидкого азота. Метод общей аэрокриотерапии известен около 35 лет, однако ещё недостаточно изучен у дерматологических больных. На протяжении веков низкие температуры использовались людьми в терапевтических,

оздоровительных и спортивных целях для ускоренного восстановления. В работе Гиппократов предполагалось, что терапия холодом может «снять усталость», уменьшая истощение энергии или сил; упоминание о применении льда и снега в связи с отёками привело к тому, что некоторые считают их предвестником криотерапии. Считается, что воздействие холодом ускоряет выздоровление, объясняя это сосудосуживающим эффектом и последующим уменьшением воспаления и метаболизма [29–31].

В продолжение ранее описанных механизмов ангиогенеза, влияния проангиогенных факторов, гипоксии и АФК в патогенезе псориаза, рациональным представляется рассмотрение возможных механизмов влияния на них общей аэрокриотерапии. Существуют данные, что криотерапия уменьшала уровни воспалительных маркеров IL-6 и TNF- α у пациентов с ревматоидным артритом [32].

Активные формы кислорода и азота играют ключевую роль в качестве сигнальных молекул и сосудорасширяющих средств в активации факторов роста, таких как FGF, VEGF, инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor I, IGF-1), фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), производный от тромбоцитов фактор роста (platelet derived growth factor BB, PDGF-BB) и нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), которые являются внеклеточными сигналами, регулирующими функции мышечной, сосудистой и нервной систем. По данным литературных источников, общая аэрокриотерапия значительно снижает выработку АФК и азота (H_2O_2 и NO), а также концентрацию сывороточного IL-1 β и С-реактивного белка. Имеются данные, что под воздействием общей аэрокриотерапии снижаются циркулирующие факторы роста, такие как HGF, IGF-1, PDGFBB, VEGF и BDNF [33].

Физиологические преимущества общей аэрокриотерапии объясняются подавлением воспаления и выброса цитокинов, вызванных активными формами кислорода и азота. Криотерапия снижает также окислительный стресс и воспалительную реакцию без ремоделирования внеклеточного матрикса. Перекись водорода (H_2O_2) и оксид азота (NO) вырабатываются в основном во время воспалительной реакции [33]. Молекулы H_2O_2 и NO участвуют в контроле транскрипции посредством окислительно-восстановительной модификации или нитрозирования факторов транскрипции, которые индуцируют экспрессию многих молекул, например цитокинов и факторов роста. Таким образом, иммуномодулирующие эффекты криотерапии могут быть полезными при хронических аутоиммунных заболеваниях [32].

Исследования на животных моделях показывают, что умеренная гипотермия (с местной и/или основной температурой тела около 30°C) может подавлять образование инфильтрата лейкоцитов, транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, ферментативные пути, такие как коллагеназы, металлопротеиназы, проангиогенные агенты, такие как VEGF. Например, при ревматоидном

артрите криотерапия может снижать уровни провоспалительных цитокинов и протеолитических ферментов. Имеются данные, что криотерапия снижала уровень TNF- α в сыворотке крови и имела тенденцию к снижению уровня IL-6 в сыворотке крови 40 пациентов с ревматоидным артритом. Молекулярные пути, на которые нацелена криотерапия (провоспалительные цитокины, VEGF), предполагают интересные противовоспалительные свойства при ревматических воспалительных заболеваниях, которые требуют дальнейшего изучения [26].

H. Tabisz и соавт. [34] пришли к выводу, что общая аэрокриотерапия обладает потенциалом для улучшения работоспособности и уменьшения тяжести симптомов при некоторых хронических состояниях. Отмечалось снижение уровня TNF- α в 4,3 раза, при этом уровень противовоспалительного цитокина IL-10 повышался. Кроме того, авторы исследования выдвигают гипотезу, основанную на механизмах вазоконстрикции, которая подкрепляется увеличением экспрессии адренергических α -рецепторов, а не активностью симпатического нерва как таковой, в то время как симпатическая активность снижается [31].

В одних работах сообщается о снижении кровотока в поверхностных сосудистых сетях кожи на 29,5% (на глубине до 2 мм), в других — на 91% [35, 36]. По результатам исследования [34], сокращение кровотока составило от 45 до 74%, что привело к его снижению в глубоких сетях (глубина кожи 8 мм). В результате локальной вазоконстрикции снижение кровотока привело к снижению температуры кровоснабжаемых тканей. Основной целью криотерапии является отвод тепла, которому способствует снижение температуры ядра клетки и тканей, а также изменение кровотока [30]. Данный механизм может быть полезен в плане подавления провоспалительных цитокинов и факторов роста в очагах воспаления. В исследовании [30] показано, что воздействие общей аэрокриотерапии приводит к быстрому снижению температуры во внешних слоях кожи человека, что приводит к выбросу эндорфинов и последующему снижению субъективной оценки боли.

Общая аэрокриотерапия часто используется при ревматоидном артрите. Имеются данные, что криотерапия может подавлять регуляцию медиаторов, участвующих в воспалении и разрушении суставов (цитокинов, ферментов, проангиогенных факторов). Методика применяется при широком спектре ревматических заболеваний в качестве симптоматического лечения с обезболивающим, противовоспалительным, миорелаксирующим, сосудосуживающим, противовоспалительным, блокирующим ферменты и антиоксидантным эффектом. Последние исследования показали потенциальное воздействие на важные молекулярные и клеточные механизмы, участвующие в иммунном воспалении, такие как провоспалительные цитокины, VEGF, ферментативные пути (металлопротеиназы, коллагеназа), молекулы адгезии ICAM-1, образование инфильтрата из лейкоцитов у крыс и людей,

окислительный стресс у крыс и людей, норадреналин у людей.

Криотерапия, повышая уровень норадреналина, может снижать уровень IL-6 и iNOS, которые, как известно, участвуют в дисфункции эндотелия и воспалительном процессе [26]. Кроме того, имеются данные, что общая аэрокриотерапия положительно влияет на метаболический синдром и уровни липидов сыворотки крови, что также представляет интерес при коморбидных проявлениях псориаза. Преимущество заключается в отсутствии приёма каких-либо фармакологических препаратов перед началом процедуры, инвазивного вмешательства и иного врачебного участия, кроме физиотерапевта [29].

Для повышения эффективности терапии больных псориазом рассматривается возможность дополнительного подавления механизмов неоангиогенеза посредством комбинации ПУВА и общей аэрокриотерапии. Данная методика, предположительно, снижает избыточный ангиогенез, корректируя гипоксию тканей, снижая уровни АФК и уменьшая VEGF сыворотки крови [32]. Мы предполагаем, что эффективность ПУВА-терапии может возрасти при дополнительном влиянии общей аэрокриотерапии на этапы патологического ангиогенеза и воспаления. Такая методика представляет особый интерес в связи с доступностью, минимальным количеством противопоказаний и хорошей переносимостью. Предположительно, комбинация ПУВА с общей аэрокриотерапией может увеличить время ремиссии за счёт нормализации сосудистого компонента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз из-за его сложного патогенеза излечить полностью в настоящее время невозможно. Основной целью терапии является контроль и стабилизация течения заболевания, замедление процесса развития, уменьшение клинических симптомов, таких как эритема, шелушение, инфильтрация бляшек и зуд, уменьшение краткосрочных и долгосрочных побочных реакций, контроль осложнений, связанных с псориазом, и улучшение качества жизни пациентов.

На сегодняшний день исследований о применении общей аэрокриотерапии в лечении псориаза недостаточно. Особый интерес представляет возможное влияние метода на механизмы ангиогенеза при данном заболевании. Предполагается, что при использовании комбинированной методики ПУВА и общей аэрокриотерапии возможно ускорить достижение благоприятного клинического эффекта, продлить время ремиссии, уменьшить уровни VEGF и АФК, повысить оксигенацию тканей, снизить в крови концентрацию провоспалительных цитокинов. Кроме того, такое лечение доступно и хорошо переносится пациентами, может быть использовано при определённых противопоказаниях к применению системной терапии.

Можно заключить, что необходимы дальнейшие исследования в данной области для оптимизации терапии

псориаза посредством доступных физиотерапевтических методик.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.Г. Кочергин — концепция исследования, внесение в рукопись существенных

правок с целью повышения научной ценности; О.С. Яцкова, А.А. Фадеев — редактирование статьи, А.А. Брежнева — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. N.G. Kochergin — research concept, making significant edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article; O.S. Yazkova, A.A. Fadeev — editing the article; A.A. Brezhneva — collection and analysis of literature sources, text writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Парамонов А.А., и др. Клинико-генетические ассоциации репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе // Патогенез. 2023. Т. 21, № 2. С. 47–54. EDN: KKGXKB doi: 10.25557/2310-0435.2023.02.47-54
2. Armstrong A.W., Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: A review // JAMA. 2020. Vol. 323, N 19. P. 1945–1960. doi: 10.1001/jama.2020.4006
3. Kaushik S.B., Lebwohl M.G. Psoriasis: Which therapy for which patient. Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents // J Am Acad Dermatol. 2019. Vol. 80, N 1. P. 27–40. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.057
4. Rendon A., Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment // Int J Mol Sci. 2019. Vol. 20, N 6. P. 1475. doi: 10.3390/ijms20061475
5. Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкрест Б.А., и др. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике* / пер. с англ.; под общ. ред. Н.Н. Потекаева, А.Н. Львова. Изд. 2-е, исп., перер., доп. Москва: Издательство Панфилова, 2015. Т. 1. 1168 с.
6. Ghoreschi K., Balato A., Enerbäck C., et al. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis // Lancet. 2021. Vol. 397, N 10275. P. 754–766. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00184-7
7. Luengas-Martinez A., Paus R., Young H.S. Antivascular endothelial growth factor-A therapy: A novel personalized treatment approach for psoriasis // Br J Dermatol. 2022. Vol. 186, N 5. P. 782–791. doi: 10.1111/bjd.20940
8. Lee H.J., Hong Y.J., Kim M. Angiogenesis in chronic inflammatory skin disorders // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, N 21. P. 12035. doi: 10.3390/ijms222112035
9. Coimbra S., Oliveira H., Reis F., et al. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- α levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy // Br J Dermatol. 2010. Vol. 163, N 6. P. 1282–1290. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09992.x
10. Притуло О.А., Петров А.А. Комплексная оценка динамики показателей ангиогенеза у больных псориазом при лечении метотрексатом // Вестник дерматологии и венерологии. 2023. Т. 99, № 1. С. 37–47. EDN: UDFZPY doi: 10.25208/vdv1387
11. Hou H., Li J., Wang J., et al. ITGA9 inhibits proliferation and migration of dermal microvascular endothelial cells in psoriasis // Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022. Vol. 15:2795–2806. doi: 10.2147/CCID.S394398
12. Zhou L., Wang J., Liang J., et al. Psoriatic mesenchymal stem cells stimulate the angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells in vitro // Microvasc Res. 2021. Vol. 136. P. 104151. doi: 10.1016/j.mvr.2021.104151
13. Socha M., Kicinski P., Feldo M., et al. Assessment of selected angiogenesis markers in the serum of middle-aged male patients with plaque psoriasis // Dermatol Ther. 2021. Vol. 34, N 1. P. e14727. doi: 10.1111/dth.14727
14. Hanssen S.C., van der Vleuten C.J., van Erp P.E., et al. The effect of adalimumab on the vasculature in psoriatic skin lesions // J Dermatolog Treat. 2019. Vol. 30, N 3. P. 221–226. doi: 10.1080/09546634.2018.1506082
15. Dudley A.C., Griffioen A.W. Pathological angiogenesis: Mechanisms and therapeutic strategies // Angiogenesis. 2023. Vol. 26, N 3. P. 313–347. doi: 10.1007/s10456-023-09876-7
16. Han Q., Niu X., Hou R., et al. Dermal mesenchymal stem cells promoted adhesion and migration of endothelial cells by integrin in psoriasis // Cell Biol Int. 2021. Vol. 45, N 2. P. 358–367. doi: 10.1002/cbin.11492
17. Li J., Hou H., Zhou L., et al. Increased angiogenesis and migration of dermal microvascular endothelial cells from patients with psoriasis // Exp Dermatol. 2021. Vol. 30, N 7. P. 973–981. doi: 10.1111/exd.14329
18. Hern S., Stanton A.W., Mellor R.H., et al. In vivo quantification of the structural abnormalities in psoriatic microvessels before and after pulsed dye laser treatment // Br J Dermatol. 2005. Vol. 152, N 3. P. 505–511. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06435.x

19. Gong J., Yang H., Qi D., et al. The association of serum vascular endothelial growth factor levels and psoriasis vulgaris: A protocol for systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99, N 33. P. e21565. doi: 10.1097/MD.00000000000021565
20. Mohta A., Mohta A., Ghiya B.C. Assessing the association between psoriasis and cardiovascular ischemia: An investigation of vascular endothelial growth factor, cutaneous angiogenesis, and arterial stiffness // *Indian Dermatol Online J*. 2023. Vol. 14, N 5. P. 653–657. doi: 10.4103/idoj.idoj_246_23
21. Zhu W.J., Li P., Wang L., et al. Hypoxia-inducible factor-1: A potential pharmacological target to manage psoriasis // *Int Immunopharmacol*. 2020. Vol. 86. P. 106689. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106689
22. Griffioen A.W., Bischoff J. Oxygen sensing decoded: A Nobel concept in biology // *Angiogenesis*. 2019. Vol. 22, N 4. P. 471–472. doi: 10.1007/s10456-019-09692-y
23. Xian D., Song J., Yang L., et al. Emerging roles of redox-mediated angiogenesis and oxidative stress in dermatoses // *Oxid Med Cell Longev*. 2019. Vol. 2019. P. 2304018. doi: 10.1155/2019/2304018
24. Luengas-Martinez A., Ismail D., Paus R., et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-A downregulates angiogenesis in psoriasis: A pilot study // *Skin Health Dis*. 2023. Vol. 3, N 5. P. e245. doi: 10.1002/ski2.245
25. Kuang Y.H., Lu Y., Liu Y.K., et al. Topical sunitinib ointment alleviates psoriasis-like inflammation by inhibiting the proliferation and apoptosis of keratinocytes // *Eur J Pharmacol*. 2018. Vol. 824. P. 57–63. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.01.048
26. Guillot X., Tordi N., Mourot L., et al. Cryotherapy in inflammatory rheumatic diseases: A systematic review // *Expert Rev Clin Immunol*. 2014. Vol. 10, N 2. P. 281–294. doi: 10.1586/1744666X.2014.870036
27. Kurz B., Berneburg M., Bäumlner W., Karrer S. Phototherapy: Theory and practice // *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023. Vol. 21, N 8. P. 882–897. doi: 10.1111/ddg.15126
28. Chua R.A., Arbiser J.L. The role of angiogenesis in the pathogenesis of psoriasis // *Autoimmunity*. 2009. Vol. 42, N 7. P. 574–579. doi: 10.1080/08916930903002461
29. Олисова О.Ю., Каюмова Л.Н., Смирнов К.В., и др. Общая криотерапия с использованием криокапсулы icequeen при различных дерматозах // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017. Т. 20, № 1. С. 15–20. EDN: YGTAIR doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-1-15-20
30. Allan R., Malone J., Alexander J., et al. Cold for centuries: A brief history of cryotherapies to improve health, injury and post-exercise recovery // *Eur J Appl Physiol*. 2022. Vol. 122, N 5. P. 1153–1162. doi: 10.1007/s00421-022-04915-5
31. Hohenauer E., Costello J.T., Deliens T., et al. Partial-body cryotherapy (-135°C) and cold-water immersion (10°C) after muscle damage in females // *Scand J Med Sci Sports*. 2020. Vol. 30, N 3. P. 485–495. doi: 10.1111/sms.13593
32. Kujawski S., Newton J.L., Morten K.J., Zalewski P. Whole-body cryostimulation application with age: A review // *J Therm Biol*. 2021. Vol. 96:102861. doi: 10.1016/j.jtherbio.2021.102861
33. Zembron-Lacny A., Morawin B., Wawrzyniak-Gramacka E., et al. Multiple cryotherapy attenuates oxi-inflammatory response following skeletal muscle injury // *Int J Environ Res Public Health*. 2020. Vol. 17, N 21. P. 7855. doi: 10.3390/ijerph17217855
34. Tabisz H., Modlinska A., Kujawski S., et al. Whole-body cryotherapy as a treatment for chronic medical conditions? // *Br Med Bull*. 2023. Vol. 146, N 1. P. 43–72. doi: 10.1093/bmb/ldad007
35. Ho S.S., Illgen R.L., Meyer R.W., et al. Comparison of various icing times in decreasing bone metabolism and blood flow in the knee // *Am J Sports Med*. 1995. Vol. 23, N 1. P. 74–76. doi: 10.1177/036354659502300112
36. Knobloch K., Grasmann R., Spies M., Vogt P.M. Midportion achilles tendon microcirculation after intermittent combined cryotherapy and compression compared with cryotherapy alone: A randomized trial // *Am J Sports Med*. 2008. Vol. 36, N 11. P. 2128–2138. doi: 10.1177/0363546508319313

REFERENCES

1. Oliyova OYu, Kochergin NG, Paramonov AA, et al. Clinical and genetic associations of T-cell receptors repertoire in psoriasis. *Pathogenesis*. 2023;21(2):47–54. EDN: KKGXKB doi: 10.25557/2310-0435.2023.02.47-54
2. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: A review. *JAMA*. 2020;323(19):1945–1960. doi: 10.1001/jama.2020.4006
3. Kaushik SB, Lebowitz MG. Psoriasis: Which therapy for which patient. Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):27–40. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.057
4. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. doi: 10.3390/ijms20061475
5. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, et al. *Fitzpatrick's dermatology in clinical practice*. Trans. from English. Ed. by N.N. Potekaev, A.N. Lvov. 2nd ed. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; 2015. Vol. 1. 1168 p. (In Russ).
6. Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10275):754–766. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00184-7
7. Luengas-Martinez A, Paus R, Young HS. Antivascular endothelial growth factor-A therapy: A novel personalized treatment approach for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2022;186(5):782–791. doi: 10.1111/bjd.20940
8. Lee HJ, Hong YJ, Kim M. Angiogenesis in chronic inflammatory skin disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):12035. doi: 10.3390/ijms222112035
9. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- α levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1282–1290. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09992.x
10. Pritulo OA, Petrov AA. Comprehensive assessment of the dynamics of angiogenesis in patients with psoriasis treated with methotrexate. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2023;99(1):37–47. doi: 10.25208/vdv1387
11. Hou H, Li J, Wang J, et al. ITGA9 inhibits proliferation and migration of dermal microvascular endothelial cells in psoriasis. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2022;15:2795–2806. doi: 10.2147/CCID.S394398

12. Zhou L, Wang J, Liang J, et al. Psoriatic mesenchymal stem cells stimulate the angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells in vitro. *Microvasc Res*. 2021;136:104151. doi: 10.1016/j.mvr.2021.104151
13. Socha M, Kicinski P, Feldo M, et al. Assessment of selected angiogenesis markers in the serum of middle-aged male patients with plaque psoriasis. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14727. doi: 10.1111/dth.14727
14. Hanssen SC, van der Vleuten CJ, van Erp PE, et al. The effect of adalimumab on the vasculature in psoriatic skin lesions. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(3):221–226. doi: 10.1080/09546634.2018.1506082
15. Dudley AC, Griffioen AW. Pathological angiogenesis: Mechanisms and therapeutic strategies. *Angiogenesis*. 2023;26(3):313–347. doi: 10.1007/s10456-023-09876-7
16. Han Q, Niu X, Hou R, et al. Dermal mesenchymal stem cells promoted adhesion and migration of endothelial cells by integrin in psoriasis. *Cell Biol Int*. 2021;45(2):358–367. doi: 10.1002/cbin.11492
17. Li J, Hou H, Zhou L, et al. Increased angiogenesis and migration of dermal microvascular endothelial cells from patients with psoriasis. *Exp Dermatol*. 2021;30(7):973–981. doi: 10.1111/exd.14329
18. Hern S, Stanton AW, Mellor RH, et al. In vivo quantification of the structural abnormalities in psoriatic microvessels before and after pulsed dye laser treatment. *Br J Dermatol*. 2005;152(3):505–511. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06435.x
19. Gong J, Yang H, Qi D, Tang X. The association of serum vascular endothelial growth factor levels and psoriasis vulgaris: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(33):e21565. doi: 10.1097/MD.00000000000021565
20. Mohta A, Mohta A, Ghiya BC. Assessing the association between psoriasis and cardiovascular ischemia: An investigation of vascular endothelial growth factor, cutaneous angiogenesis, and arterial stiffness. *Indian Dermatol Online J*. 2023;14(5):653–657. doi: 10.4103/idoj.idoj_246_23
21. Zhu WJ, Li P, Wang L, Xu YC. Hypoxia-inducible factor-1: A potential pharmacological target to manage psoriasis. *Int Immunopharmacol*. 2020;86:106689. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106689
22. Griffioen AW, Bischoff J. Oxygen sensing decoded: A Nobel concept in biology. *Angiogenesis*. 2019;22(4):471–472. doi: 10.1007/s10456-019-09692-y
23. Xian D, Song J, Yang L, et al. Emerging roles of redox-mediated angiogenesis and oxidative stress in dermatoses. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:2304018. doi: 10.1155/2019/2304018
24. Luengas-Martinez A, Ismail D, Paus R, Young HS. Inhibition of vascular endothelial growth factor-A downregulates angiogenesis in psoriasis: A pilot study. *Skin Health Dis*. 2023;3(5):e245. doi: 10.1002/ski.2245
25. Kuang YH, Lu Y, Liu YK, et al. Topical sunitinib ointment alleviates psoriasis-like inflammation by inhibiting the proliferation and apoptosis of keratinocytes. *Eur J Pharmacol*. 2018;824:57–63. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.01.048
26. Guillot X, Tordi N, Mourot L, et al. Cryotherapy in inflammatory rheumatic diseases: A systematic review. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(2):281–294. doi: 10.1586/1744666X.2014.870036
27. Kurz B, Berneburg M, Bäuml W, Karrer S. Phototherapy: Theory and practice. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023;21(8):882–897. doi: 10.1111/ddg.15126
28. Chua RA, Arbiser JL. The role of angiogenesis in the pathogenesis of psoriasis. *Autoimmunity*. 2009;42(7):574–579. doi: 10.1080/08916930903002461
29. Olisova OYu, Kayumova LN, Smirnov KV. General cryotherapy with the use of cryocapsule ICEQUEEN in patients with various dermatoses. *Russ J Skin Venereal Dis*. 2017;20(1):15–20. EDN: YGTAIR doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-1-15-20
30. Allan R, Malone J, Alexander J, et al. Cold for centuries: A brief history of cryotherapies to improve health, injury and post-exercise recovery. *Eur J Appl Physiol*. 2022;122(5):1153–1162. doi: 10.1007/s00421-022-04915-5
31. Hohenauer E, Costello JT, Deliens T, et al. Partial-body cryotherapy (-135°C) and cold-water immersion (10°C) after muscle damage in females. *Scand J Med Sci Sports*. 2020;30(3):485–495. doi: 10.1111/sms.13593
32. Kujawski S, Newton JL, Morten KJ, Zalewski P. Whole-body cryostimulation application with age: A review. *J Therm Biol*. 2021;96:102861. doi: 10.1016/j.jtherbio.2021.102861
33. Zembron-Lacny A, Morawin B, Wawrzyniak-Gramacka E, et al. Multiple cryotherapy attenuates oxi-inflammatory response following skeletal muscle injury. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):7855. doi: 10.3390/ijerph17217855
34. Tabisz H, Modlinska A, Kujawski S, et al. Whole-body cryotherapy as a treatment for chronic medical conditions? *Br Med Bull*. 2023;146(1):43–72. doi: 10.1093/bmb/ldad007
35. Ho SS, Illgen RL, Meyer RW, et al. Comparison of various icing times in decreasing bone metabolism and blood flow in the knee. *Am J Sports Med*. 1995;23(1):74–76. doi: 10.1177/036354659502300112
36. Knobloch K, Grasemann R, Spies M, Vogt PM. Midportion achilles tendon microcirculation after intermittent combined cryotherapy and compression compared with cryotherapy alone: A randomized trial. *Am J Sports Med*. 2008;36(11):2128–2138. doi: 10.1177/0363546508319313

ОБ АВТОРАХ

* Брежнева Анна Александровна;

адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д 4/1;
ORCID: 0009-0002-2489-1269;
e-mail: anna-brezhneva@mail.ru

Кочергин Николай Георгиевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-7136-4053;
eLibrary SPIN: 1403-3031;
e-mail: nkocha@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* Anna A. Brezhneva;

address: 4/1 Bolshaya Pirogovskaya street, 119435 Moscow, Russia;
ORCID: 0009-0002-2489-1269;
e-mail: anna-brezhneva@mail.ru

Nikolay G. Kochergin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0001-7136-4053;
eLibrary SPIN: 1403-3031;
e-mail: nkocha@yandex.ru

Яцкова Ольга Сергеевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-9644-4778;

eLibrary SPIN: 9548-9076;

e-mail: olesha230808@mail.ru

Фадеев Александр Александрович, канд. мед. наук;

ORCID: 0009-0000-6619-5056;

e-mail: fadeevalek@yandex.ru

Olga S. Yazkova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-9644-4778;

eLibrary SPIN: 9548-9076;

e-mail: olesha230808@mail.ru

Alexander A. Fadeev, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0009-0000-6619-5056;

e-mail: fadeevalek@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author