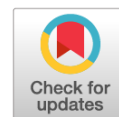


DOI: <https://doi.org/10.17816/dv643252>

EDN: RTSBJM

Оригинальное исследование



Сравнительная оценка динамики лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции у больных псориазом под влиянием метотрексата и ингибитора ИЛ-17А нетакимаба

О.А. Притуло, А.А. Петров, А.В. Петров, М.Я.Н. Мараках

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Эндотелиальная дисфункция является одним из механизмов, лежащих в основе атеросклеротического поражения сосудистой стенки, и ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии у больных вульгарным псориазом. В то же время исследования, посвящённые изучению клинически определяемых показателей эндотелиальной дисфункции и их динамики при системной терапии пациентов с псориазом, немногочисленны и противоречивы.

Цель исследования — сравнительный анализ воздействия ингибитора ИЛ-17 нетакимаба и метотрексата на содержание лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции (плазменная концентрация фактора роста эндотелия сосудов, эндотелина-1 и оксида азота) у пациентов с псориазом в сопоставлении с динамикой клинических показателей на протяжении 6 месяцев лечения.

Материалы и методы. В основу исследования положены данные динамического наблюдения за 66 больными псориазом, которым впервые назначались метотрексат (в дозе 15 мг в неделю подкожно в сочетании с приёмом фолиевой кислоты по 5 мг в неделю внутрь; подгруппа 1; $n=30$) или нетакимаб (в дозе 120 мг подкожно по следующей схеме: на 0, 1 и 2-й неделях, затем 1 раз в 4 недели; подгруппа 2; $n=36$). Оценка клинической динамики проводилась до начала терапии, а также через 3 и 6 месяцев лечения. Всем пациентам проведено исследование содержания плазменных концентраций факторов роста эндотелия сосудов, эндотелина-1 и оксида азота как до начала лечения, так и по истечении третьего месяца терапии. Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев.

Результаты. У пациентов с псориазом по сравнению с контрольной группой зарегистрирована повышенная концентрация маркеров эндотелиальной дисфункции, однако к концу третьего месяца терапии отмечалось снижение их содержания в плазме крови. Различия в снижении этих показателей между началом лечения и третьим месяцем наблюдения более выражены в подгруппе пациентов, получавших нетакимаб. Анализ клинической динамики лечения показал, что у пациентов подгруппы 2 был зафиксирован более значительный прогресс по снижению индексов PASI (распространённость и тяжесть псориаза) и NAPS (оценка тяжести поражения ногтей при псориазе) через 3 и 6 месяцев по сравнению с пациентами группы 1.

Заключение. В работе продемонстрирована способность ингибитора ИЛ-17 нетакимаба к снижению исходно повышенных значений лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: псориаз; эндотелиальная дисфункция; метотрексат; нетакимаб; фактор роста эндотелия сосудов; эндотелин-1; оксид азота.

Как цитировать:

Притуло О.А., Петров А.А., Петров А.В., Мараках М.Я.Н. Сравнительная оценка динамики лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции у больных псориазом под влиянием метотрексата и ингибитора ИЛ-17А нетакимаба // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2025. Т. 28, № 2. С. 143–150. DOI: 10.17816/dv643252 EDN: RTSBJM

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv643252>

EDN: RTSBJM

Original study article

Comparative assessment of the dynamics of laboratory markers of endothelial dysfunction in patients with psoriasis under the influence of methotrexate and the IL-17A inhibitor netakimab

Olga A. Pritulo, Alexey A. Petrov, Andriy V. Petrov, Marwan Y.N. Maraqa

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Endothelial dysfunction, a key factor in atherosclerotic vascular damage, increases cardiovascular risk in patients with psoriasis. However, studies on clinically measurable indicators of endothelial dysfunction and their changes during systemic therapy in psoriasis are limited and inconsistent.

AIM: Comparative assessment of the clinical effect of the IL-17 inhibitor Netakimab and Methotrexate on the values of laboratory markers of endothelial dysfunction in patients with psoriasis in comparison with the dynamics of clinical efficacy indicators over 6 months of therapy.

MATERIALS AND METHODS: The study observed 66 PsA patients initially prescribed Methotrexate (Group 1: 30 patients) or Netakimab (Group 2: 36 patients). Group 1 received Methotrexate 15 mg weekly with Folic acid, while Group 2 received Netakimab 120 mg subcutaneously at weeks 0, 1, 2, then every 4 weeks. Clinical data were analyzed before, 3 months, and 6 months after treatment. Plasma levels of VEGF, endothelin-1 (En-1), and nitric oxide (NO) were measured before treatment and after 3 months.

RESULTS: In psoriasis patients, plasma levels of endothelial dysfunction markers were higher than in the control group: VEGF (19.8 [4.5; 49.4] pg/ml vs. 5.2 [0.5; 9.8] pg/ml, $p=0.004$), En-1 (286.4 [154; 439] pg/ml vs. 96.5 [32; 188] pg/ml, $p=0.002$), and NO (4.3 [2.1; 12.5] pg/ml vs. 2.2 [0.2; 5.0] pg/ml, $p=0.02$). By the third month of therapy, VEGF, En-1, and NO levels decreased, with more significant reductions in Group 2: VEGF decreased by 10.2 [8.4; 13.7] vs. 7.0 [5.6; 11.7] ($p=0.043$) and En-1 by 184.6 [167; 202] vs. 112.7 [97; 136] ($p=0.008$) in Group 1. Group 2 also showed a more pronounced decrease in PASI and NAPS scores at 3 and 6 months.

CONCLUSION: The work demonstrated the ability of the IL-17 inhibitor netakimab to reduce initially elevated values of laboratory markers of endothelial dysfunction.

Keywords: psoriasis; endothelial dysfunction; methotrexate; netakimab; vascular endothelial growth factor; endothelin-1; nitric oxide.

To cite this article:

Pritulo OA, Petrov AA, Petrov AV, Maraqa MYN. Comparative assessment of the dynamics of laboratory markers of endothelial dysfunction in patients with psoriasis under the influence of methotrexate and the IL-17A inhibitor netakimab. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2025;28(2):143–150. DOI: 10.17816/dv643252 EDN: RTSBJM

ОБОСНОВАНИЕ

Высокий риск кардиоваскулярных нежелательных событий и увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазом по сравнению с общей популяцией в настоящее время рассматривается в качестве одних из наиболее важных последствий системного воспалительного процесса [1–3]. Согласно данным различных популяционных исследований, риск развития ишемической болезни сердца у больных псориазом увеличен в 1,14–1,71 раза [4], инфаркта миокарда — в 1,2–1,7 раза [5], острых нарушений мозгового кровообращения — в 1,1–1,38 раза [5–7]. Согласно данным множества публикаций последних лет, наблюдаемое нарушение эндотелиальной функции сосудов у больных псориазом может являться одним из основных механизмов, обуславливающих ранние патологические изменения в артериальных сосудах, что в свою очередь повышает риск развития атеросклероза и связанных с ним патологических состояний [8, 9].

Оценку степени эндотелиальной дисфункции в клинической практике проводят лабораторными методами определения концентрации веществ, проявляющих сосудорасширяющее или сосудосуживающее действие, вызывающих гипертрофию мышечной ткани в стенках артерий, способствующих патологическому увеличению числа эндотелиальных клеток. Среди наиболее доступных для исследования молекул можно выделить фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), эндотелин-1 (Эн-1) и оксид азота (ОА), концентрации которых, согласно ряду исследований, существенно повышались в плазме крови пациентов с тяжёлым течением псориаза [10–16]. Повышение уровней этих показателей в системном кровотоке может быть связано с активацией цитокинов, которые играют основную роль в патогенезе псориаза (ИЛ-17, ИЛ-12/23 и ФНО- α) [18–21]. В то же время исследования, касающиеся воздействия широко используемых блокаторов провоспалительных цитокинов на маркеры эндотелиальной дисфункции, немногочисленны и противоречивы [21–24].

Цель исследования — провести сравнительный анализ воздействия ингибитора ИЛ-17 нетакимаба и метотрексата на уровни лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции (плазменная концентрация ФРЭС, Эн-1 и ОА) у пациентов с псориазом в сопоставлении с динамикой клинических показателей на протяжении 6 месяцев лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное нерандомизированное.

Первичная конечная точка — выявление различий в динамике показателей патологического ангиогенеза у больных после 3 месяцев терапии метотрексатом и нетакимабом.

Критерии соответствия

Критерии включения: наличие установленного диагноза вульгарного псориаза среднетяжёлой и тяжёлой степени в стадии обострения при значении показателей PASI >10 и BSA >10%; возраст пациентов старше 18 и моложе 70 лет.

Критерии не включения: возраст пациентов моложе 18 и старше 70 лет; наличие иных форм псориаза, кроме вульгарного, а также острых инфекционных заболеваний, неконтролируемой артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности выше I функционального класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA), онкологических заболеваний, психических заболеваний; приём системных препаратов для лечения псориаза (псориатического артрита) за исключением метотрексата (лефлуномид, сульфасалазин, циклоспорин, ацитретин, ингибиторы янус-киназы и генно-инженерные биологические препараты); применение топических препаратов (глюкокортикоиды, ингибиторы кальциневрина, аналоги витамина D) в течение 2 недель до обследования; курс фототерапии в течение последних 2 месяцев.

Критерии исключения: нежелание пациента участвовать в исследовании.

Условия проведения

Исследование проведено на базе Многопрофильной клинической больницы Святителя Луки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с 2022 по 2023 год.

Описание медицинского вмешательства

В зависимости от выбранного метода системной терапии псориаза пациенты получали подкожные инъекции метотрексата в начальной дозе 10 мг в неделю с её увеличением до 15 мг в неделю через месяц наблюдения или подкожные инъекции нетакимаба в дозе 120 мг по следующей схеме: неделя 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.

Основной исход исследования

Основным исходом исследования было выявление различий в динамике показателей патологического ангиогенеза у больных после 3 и 6 месяцев терапии метотрексатом и нетакимабом. Дополнительных исходов исследования не было.

Методы регистрации исходов

Все участники прошли клиническое и лабораторное обследование, включая гематологические и биохимические анализы, определение уровня С-реактивного белка.

При обследовании у всех больных определяли значения индексов распространённости и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) и площади поверхности кожи, поражённой псориазом (Body Surface Area BSA), у больных с поражением ногтей — показатели индекса NAPS (Nail Psoriasis Severity Index).

Концентрации ФРЭС и Эп-1 измеряли в плазме крови пациентов с псориазом и контрольной группе здоровых добровольцев с использованием иммуноферментного анализа (сэндвич-вариант) на микропланшетном фотометре Thermo Scientific Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) с применением стандартных наборов реагентов компании Cloud-Clone Corp (США). Концентрацию оксида азота (OA) определяли методом двустадийной реакции деазотирования (реакция Грисса) с образованием иона диазония и последующим определением продуктов реакции при фотокolorиметрии с оптическим фильтром с длиной волны 540–570 нм (R&D System, США). Повторное клиническое исследование с оценкой изменений клинических индексов PASI и NAPS проводилось у пациентов через 3 и 6 месяцев от начала лечения. Лабораторное исследование биомаркеров эндотелиальной дисфункции (ФРЭС, Эп-1 и OA) у пациентов проводилось через 3 месяца терапии.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Базы данных сформированы с помощью программ MS Excel. Статистический анализ данных проводили при помощи специализированных программ SPSS Statistics v. 11.0 и STATISTICA for Windows 10.0 (StatSoft Inc.). Использовали непараметрические методы анализа данных, исходя из характеристики распределения. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного (25–75-й перцентили) диапазона (Me [25; 75]). Сравнительный анализ двух выборок проводили при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Степень взаимосвязи между парами независимых количественных признаков оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 66 пациентов с псориазом, которым впервые назначались метотрексат или наталиумаб, из них 37 женщин и 29 мужчин, средний возраст которых составил 45,2 [26,4; 57,8] года. Длительность заболевания варьировала от 1 до 16 лет.

В зависимости от выбранного метода системной терапии псориаза пациенты были разделены на две подгруппы.

В подгруппу 1 ($n=30$) включены пациенты, которым впервые назначен метотрексат в виде подкожных

инъекций с начальной дозой 10 мг в неделю с последующим увеличением дозы до 15 мг в неделю через 1 месяц терапии при удовлетворительных показателях переносимости, оцениваемых по клиническим и лабораторным данным. Подкожные инъекции метотрексата сочетались с приёмом фолиевой кислоты внутрь по 5 мг в неделю.

Пациентам подгруппы 2 ($n=36$), которым ранее был отменён метотрексат из-за наличия противопоказаний (у 5), непереносимости (у 22) или неэффективности (у 9), назначена монотерапия наталиумабом в виде подкожных инъекций с дозой 120 мг по следующей схеме: неделя 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.

Средние значения индексов PASI и NAPS у обследованных больных составили 31,5 [19,2; 40,7] и 22,4 [14,9; 35,2] балла соответственно.

В ходе обследования у 32 пациентов выявлены коморбидные патологические состояния сердечно-сосудистой системы, в том числе артериальная гипертензия (у 25), ишемическая болезнь сердца (у 8), хроническая сердечная недостаточность I функционального класса по классификации NYHA (у 2), клапанная болезнь сердца с гемодинамически значимыми изменениями внутрисердечного кровотока (у 3), диабетическая ангиопатия (у 2).

Пациенты обеих групп не имели значимых различий в показателях тяжести и распространённости псориаза, по частоте поражения суставов, энтезисов и позвоночника, а также распространённости и выраженности патологий сердечно-сосудистой системы (табл. 1).

В контрольную группу вошли 20 практически здоровых добровольцев без патологий кожи, ревматических болезней опорно-двигательной системы и клинически значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Основные результаты исследования

При анализе данных лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции до начала лечения установлено, что у больных псориазом в сравнении с контрольной группой наблюдались повышенные плазменные концентрации ФРЭС (19,8 пг/мл [4,5; 49,4] против 5,2 пг/мл [0,5; 9,8]; $p=0,004$), Эп-1 (286,4 пг/мл [154; 439] против 96,5 пг/мл [32; 188]; $p=0,002$) и OA (4,3 пг/мл [2,1; 12,5] против 2,2 пг/мл [0,2; 5,0]; $p=0,02$).

Корреляционный анализ показателей индексов PASI и NAPS и содержания маркеров эндотелиальной дисфункции продемонстрировал сильные и средние связи (по убыванию) между концентрацией ФРЭС и значениями PASI, NAPS, концентрацией Эп-1 и значениями PASI (табл. 2).

При анализе динамики показателей биомаркеров эндотелиальной дисфункции в течение 3 месяцев лечения установлено, что метотрексат приводил к снижению уровня ФРЭС и Эп-1 в плазме, в то время как наталиумаб одновременно снижал ФРЭС, Эп-1 и OA (табл. 3).

Различия в изменении показателей эндотелиальной дисфункции до начала лечения и через 3 месяца терапии

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, принимавших разные виды терапии

Table 1. Clinical characteristics of patients who received different types of therapy

Показатель	Подгруппа 1 n=30 (%)	Подгруппа 2 n=36 (%)	p
Женщины	15 (50,0)	22 (61,1)	0,12
Мужчины	15 (50,0)	14 (38,9)	0,10
Сердечно-сосудистые заболевания	14 (46,7)	18 (50,0)	0,54
Средний возраст, лет, Ме [25; 75]	49,6 [27,4; 59,8]	46,1 [23,7; 60,2]	-
Индекс PASI, Ме [25; 75]	27,6 [16,6; 35,2]	38,5 [29,5; 54,2]	0,09
Псориатическая ониходистрофия	14 (46,7)	17 (47,2)	0,73
Индекс NAPSИ, Ме [25; 75]	22,1 [15,4; 36,1]	24,5 [15,5; 34,5]	0,81

Таблица 2. Показатели корреляционной связи (r) между плазменными концентрациями маркеров эндотелиальной дисфункции и значениями клинических индексов у больных псориазом

Table 2. Correlation indices (r) between plasma concentrations of markers of endothelial dysfunction and values of clinical indices in psoriasis patients

Клинический индекс	ФРЭС	p	Эн-1	p	ОА	p
PASI	0,68	0,001	0,62	0,001	0,18	0,06
NAPSИ	0,61	0,003	0,48	0,006	0,20	0,03

Примечание. ФРЭС — фактор роста эндотелия сосудов; Эн-1 — эндотелин-1; ОА — оксид азота.

Note. ФРЭС — vascular endothelial growth factor; Эн-1 — endothelin-1; ОА — nitric oxide.

Таблица 3. Изменения плазменных концентраций маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с псориазом через 3 месяца лечения метотрексатом или нетакимабом, Ме [25; 75]

Table 3. Changes in plasma concentrations of markers of endothelial dysfunction in patients with psoriasis after 3 months of treatment with methotrexate or netakimab (Me [25; 75])

Показатель	Подгруппа 1 n=30	Подгруппа 2 n=36
ФРЭС, пг/мл	До лечения	19,6 [4,5; 34,2]
	Через 3 мес	12,6 [3,1; 49,4]
	p	0,02
Эн-1, пг/мл	До лечения	281,8 [161; 417]
	Через 3 мес	169,1 [87; 221]
	p	0,006
ОА, пг/мл	До лечения	4,3 [2,4; 11,3]
	Через 3 мес	3,5 [1,8; 9,7]
	p	0,008

Примечание. ФРЭС — фактор роста эндотелия сосудов; Эн-1 — эндотелин-1; ОА — оксид азота.

Note. ФРЭС — vascular endothelial growth factor; Эн-1 — endothelin-1; ОА — nitric oxide.

были более выражены в подгруппе пациентов, получавших нетакимаб. Так, снижение концентрации ФРЭС составило 10,2 [8,4; 13,7] в подгруппе 2 и 7,0 [5,6; 11,7] в подгруппе 1 ($p=0,043$), а снижение Эн-1 — 184,6 [167; 202] и 112,7 [97; 136] соответственно ($p=0,008$).

Анализ результатов лечения через 3 месяца показал, что у пациентов подгруппы 2, получавших подкожные инъекции нетакимаба, наблюдалось более значительное снижение индексов PASI, NAPSИ и концентрации С-реактивного белка в плазме по сравнению с пациентами

подгруппы 1, которые получали подкожные инъекции метотрексата (табл. 4).

При оценке клинических результатов лечения метотрексатом и нетакимабом через 6 месяцев установлено, что у пациентов подгруппы 2 сохранялась более заметная отрицательная динамика индексов PASI и NAPSИ (табл. 5).

Нежелательные явления

На протяжении всего исследования серьёзные нежелательные реакции на подкожные инъекции метотрексата

Таблица 4. Динамика клинических параметров у пациентов, получавших метотрексат и нетакимаб в течение 3 месяцев

Table 4. Dynamics of clinical parameters in patients treated with methotrexate and netakimab over a 3-month period

Динамика клинических параметров по сравнению с исходным уровнем	Подгруппа 1 n=30	Подгруппа 2 n=36	p
PASI	-10,8 [6,5; 14,3]	-33,0 [24,5; 37,4]	0,023
NAPSI	-2,6 [1,7; 3,3]	-9,7 [5,5; 11,4]	0,031
C-реактивный белок, мг/л	-2,0 [0,5; 5,4]	-7,1 [3,5; 10,2]	0,041

Таблица 5. Динамика клинических параметров у пациентов, получавших метотрексат и нетакимаб в течение 6 месяцев

Table 5. Dynamics of clinical parameters in patients treated with methotrexate and netakimab over a 6-month period

Динамика клинических параметров по сравнению с исходным уровнем	Подгруппа 1 n=30	Подгруппа 2 n=36	p
PASI	-21,4 [16,5; 25,5]	-34,7 [28,7; 38,0]	0,039
NAPSI	-12,8 [8,8; 16,8]	-20,0 [17,2; 28,0]	0,035
C-реактивный белок, мг/л	-6,5 [3,5; 9,5]	-7,3 [3,8; 10,0]	0,46

или нетакимаба, требующие отмены препарата, отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Настоящее исследование продемонстрировало способность метотрексата и ингибитора ИЛ-17 нетакимаба к снижению уровней всех изучаемых биомаркеров эндотелиальной дисфункции (ФРЭС, Эн-1 и ОА), при этом нетакимаб оказывал более выраженное влияние на снижение клинических индексов активности псориаза и показателей эндотелиальной дисфункции.

Обсуждение основного результата исследования

В результате исследования получены данные о повышении концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции в плазме крови пациентов с псориазом, выявлены корреляции между степенью тяжести и распространённости поражения кожи и ногтей и уровнями ФРЭС и Эн-1, что соответствует данным других исследований [14–18] и, вероятно, объясняется вовлечённостью этих молекул в регуляцию патологического ангиогенеза. Под влиянием терапии метотрексатом и нетакимабом к концу 3-го месяца лечения наблюдалось снижение концентраций ФРЭС, Эн-1 и ОА, что сопровождалось снижением баллов индексов PASI, NAPSI и содержания C-реактивного белка.

Результаты исследования показали, что терапия ингибитором ИЛ-17 нетакимабом на 3-й месяц лечения приводила к более выраженному снижению уровней всех изучаемых биомаркеров эндотелиальной дисфункции

(ФРЭС, Эн-1 и ОА) по сравнению с метотрексатом. Стоит отметить, что, согласно данным о клинической эффективности этих препаратов через 3 и 6 месяцев, нетакимаб оказывал более значительное влияние на снижение значений индексов PASI и NAPSI.

В ряде ранее проведённых клинических испытаний было показано, что ингибитор ИЛ-17 секукинумаб способствует увеличению эндотелийзависимой поток-опосредованной дилатации артерий [25] и уменьшению размеров некальцинированных бляшек сонных артерий по данным КТ-ангиографии [26]. Настоящее исследование продемонстрировало способность ингибитора ИЛ-17 нетакимаба снижать лабораторные показатели эндотелиальной дисфункции у больных псориазом.

Ограничения исследования

Исследование проведено на относительно небольшой выборке пациентов. В перспективе с целью устранения потенциальных ошибок необходимо проведение мультицентровых исследований на большой выборке больных (от 1000 человек и более) с целью подтверждения полученных нами результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно проведённому исследованию, применение ингибитора ИЛ-17 нетакимаба приводит к более выраженному, по сравнению с метотрексатом, снижению исходно повышенных лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции у больных псориазом. Таким образом, терапевтический подход с блокадой ИЛ-17 может быть эффективным в профилактике развития и прогрессирования коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с псориазом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. О.А. Притуло — гипотеза и дизайн исследования, решение этических и организационных вопросов, наблюдение за больными псориазом, редактирование статьи; А.А. Петров — сбор и анализ литературных источников, отбор пациентов, проведение анализа полученных результатов, подготовка и написание текста статьи; А.В. Петров — гипотеза и дизайн исследования, проведение анализа полученных результатов, редактирование статьи; М.Я.Н. Мараках — статистическая обработка, анализ полученных результатов, редактирование статьи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено в рамках диссертационной работы «Изучение клинического и прогностического значения биомаркеров ангиогенеза у больных псориазом при применении системной терапии» (заседание локального комитета по этике ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», протокол № 4 от 12.04.2022). Все участники перед исследованием проходили процедуру подписания добровольного информированного согласия, в том числе на использование их данных в исследовательских целях.

Источники финансирования. Исследование и подготовка публикации проведены при поддержке компании BIOCAD.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Доступ к данным, полученным в настоящем исследовании, не предоставляется.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре.

В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. O.A. Pritulo — hypothesis and study design, addressing ethical and organizational issues, observation of psoriasis patients, editing of the article; A.A. Petrov — collection and analysis of literature sources, patient selection, analysis of obtained results, preparation and writing of the article text; A.V. Petrov — hypothesis and study design, analysis of obtained results, editing of the article; M.Y. Marakah — statistical processing, analysis of obtained results, editing of the article. Thereby, all authors provided approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval. The study was approved as part of the dissertation work titled “Study of the clinical and prognostic significance of angiogenesis biomarkers in psoriasis patients undergoing systemic therapy” (meeting of the Local Ethics Committee of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, protocol No. 4 dated April 12, 2022). All participants underwent the procedure of signing voluntary informed consent, including consent for the use of their data for research purposes.

Funding sources. This work was supported by the BIOCAD company.

Disclosure of interests. The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Statement of originality. The authors did not utilize previously published information (text, illustrations, data) in conducting the research and creating this paper.

Data availability statement. Access to the data obtained in this study is not provided.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Lockshin B, Balagula Y, Merola JF. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:345–352. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.040
2. Kuzmina OA, Mironova OY, Lepekhova AA, et al. Effect of psoriasis on cardiovascular risk. *Russ J Skin Venereal Dis*. 2023;26(5):465–475. doi: 10.17816/dv492288 EDN: GKJYVY
3. Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med*. 2011;124:775. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.03.028
4. Kaiser H, Abdulla J, Henningsen KM, et al. Coronary artery disease assessed by computed tomography in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Dermatology*. 2019;235(6):478–487. doi: 10.1159/000502138
5. Raaby L, Ahlehoff O, de Thurah A. Psoriasis and cardiovascular events: Updating the evidence. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(3):225–228. doi: 10.1007/s00403-016-1712-1 EDN: VULKNO
6. Eder L, Chandran V, Gladman DD. The Framingham risk score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1990–1996. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203433
7. Korsakova YL, Korotayeva TV, Loginova EY, et al. The prevalence of comorbid and concomitant diseases in psoriatic arthritis patients, data from Russian register. *Rheumatol Sci Pract*. 2021;59(3):275–281. doi: 10.47360/1995-4484-2021-275-281 EDN: QDGWHR
8. Anyfanti P, Margouta A, Goulas K, et al. Endothelial dysfunction in psoriasis: An updated review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:864185. doi: 10.3389/fmed.2022.864185 EDN: BQVYZL
9. Korsakova YL, Korotayeva TV, Loginova EY, et al. The relationship between obesity, cardiometabolic disorders and disease activity in psoriatic arthritis patients: Data from the Russian register. *Ther Arch*. 2021;93(5):573–580. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200789 EDN: UAVISV
10. Kochergin NG, Brezhneva AA, Yatskova OS, et al. Angiogenesis in psoriasis as a therapeutic target (literature review). *Russ J Skin Venereal Dis*. 2024;27(3):348–359. doi: 10.17816/dv627134 EDN: LMZSKQ
11. Fang N, Jiang M, Fan Y. Association between psoriasis and subclinical atherosclerosis. *Medicine*. 2016;95(20):e3576. doi: 10.1097/MD.0000000000003576
12. Nakahara T, Kido-Nakahara M, Ulzii D, et al. The pruritogenic mediator endothelin-1 shifts the dendritic cell-T-cell response toward Th17/Th1 polarization. *Allergy*. 2018;73(2):511–515. doi: 10.1111/all.13322 EDN: YDCSZF
13. Alba BK, Greaney JL, Ferguson SB, et al. Endothelial function is impaired in the cutaneous microcirculation of adults with psoriasis through reductions in nitric oxide-dependent vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;314(2):343–349. doi: 10.1152/ajpheart.00446.2017
14. Lacarrubba F, Pellacani G, Gurgone S, et al. Advances in non-invasive techniques as aids to the diagnosis and monitoring of therapeutic

response in plaque psoriasis: A review. *Int J Dermatol.* 2015;54(6):626–634. doi: 10.1111/ijd.12870

15. Sankar L, Arumugam D, Boj S, et al. Expression of angiogenic factors in psoriasis vulgaris. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(3):23–27. doi: 10.7860/JCDR/2017/23039.9525

16. Simonetti O, Lucarini G, Goteri G, et al. VEGF is likely a key factor in the link between inflammation and angiogenesis in psoriasis: results of an immunohistochemical study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006;19(4):751–760. doi: 10.1177/039463200601900405

17. Rashed H, El-Bary EA. Immunohistochemical evaluation of VEGF, surviving, bcl-2 protein and iNOS in the pathogenesis of psoriasis. *Egypt J Pathology.* 2012;32(1):91–98. doi: 10.1097/01.xej.0000417556.36570.93

18. Ray A, Maharana KC, Meenakshi S, et al. Endothelial dysfunction and its relation in different disorders: Recent update. *Health Sci Rev.* 2023;7:100084 doi: 10.1016/j.hsr.2023.100084 EDN: ZPTRTL

19. Knowles L, Nadeem N, Chowiecnyk PJ. Do anti-tumour necrosis factor- α biologics affect subclinical measures of atherosclerosis and arteriosclerosis? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(5):837–851. doi: 10.1111/bcp.14215 EDN: JNAFHA

20. Eder L, Joshi AA, Dey AK, et al. Association of tumor necrosis factor inhibitor treatment with reduced indices of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(3):408–416. doi: 10.1002/art.40366

21. Von Stebut E, Reich K, Thači D, et al. Impact of secukinumab on endothelial dysfunction and other cardiovascular disease parameters in

psoriasis patients over 52 weeks. *J Invest Dermatol.* 2019;139(5):1054–1062. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.042 EDN: XHABFF

22. González-Cantero A, Ortega-Quijano D, Álvarez-Díaz N, et al. Impact of biological agents on imaging and biomarkers of cardiovascular disease in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Invest Dermatol.* 2021;141(10):2402–2411. doi: 10.1016/j.jid.2021.03.024 EDN: LCJHFF

23. Hayek SS, Neuman R, Kavtaradze N, et al. Tumor necrosis factor- α antagonism with etanercept improves endothelial progenitor cell counts in patients with psoriasis: Etanercept, vascular function and endothelial progenitor cells in psoriasis. *Int J Cardiol.* 2015;182(1):387–389. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.093

24. Ho JC, Lee CH, Lin SH. No significant reduction of circulating endothelial-derived and platelet-derived microparticles in patients with psoriasis successfully treated with anti-IL12/23. *Biomed Res Int.* 2016;2016:3242143. doi: 10.1155/2016/3242143

25. Lebwohl MG, Leonardi CL, Mehta NN, et al. Tildrakizumab efficacy, drug survival, and safety are comparable in patients with psoriasis with and without metabolic syndrome: long-term results from 2 phase 3 randomized controlled studies (RESURFACE 1 and RESURFACE 2). *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(2):398–407. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.047

26. Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A, et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: Results from a prospective observational study. *Cardiovasc Res.* 2019;15;115(4):721–728. doi: 10.1093/cvr/cvz009 EDN: MYYDAH

ОБ АВТОРАХ

* **Петров Алексей Андреевич**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 295007, Республика Крым, Симферополь,
пр-т Академика Вернадского, д. 4;
ORCID: 0000-0003-4533-2415;
eLibrary SPIN: 6070-2810;
e-mail: ya.alexey2312@yandex.ru

Прицуло Ольга Александровна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-6515-1924;
eLibrary SPIN: 2988-8463;
e-mail: 55550256@mail.ru

Петров Андрей Владимирович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6398-2545;
eLibrary SPIN: 3558-8218;
e-mail: petroff14@yandex.ru

Мараках Марван Якин Нажи, канд. мед. наук,
доцент;
ORCID: 0000-0002-5579-4413;
eLibrary SPIN: 5558-4308;
e-mail: bulovich31@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Alexey A. Petrov**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 4 Academy Vernadsky ave, Simferopol, Crimean Republic,
Russia, 295007;
ORCID: 0000-0003-4533-2415;
eLibrary SPIN: 6070-2810;
e-mail: ya.alexey2312@yandex.ru

Olga A. Pritulo, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-6515-1924;
eLibrary SPIN: 2988-8463;
e-mail: 55550256@mail.ru

Andriy V. Petrov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-6398-2545;
eLibrary SPIN: 3558-8218;
e-mail: petroff14@yandex.ru

Maraqqa Marwan Yakin Naji, MD, Cand. Sci. (Medicine),
Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-5579-4413;
eLibrary SPIN: 5558-4308;
e-mail: bulovich31@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author