

МАРКЕРИ АНГІОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ НА ГНІЗДОВУ АЛОПЕЦІЮ

Доц. І. М. СЕРБІНА

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Показано дисбаланс маркерів ангиогенезу, який характеризується зміною вмісту VEGF, sVEGFR1, EGF та показників системи NO, що може створювати умови для розвитку ендотеліальної дисфункції, імунзапальних реакцій і свідчить про безпосереднє залучення їх у механізми формування гніздової алопеції. Отримані результати свідчать про те, що порушення стану ангиогенних факторів можуть розглядатися як потенційні терапевтичні мішені при гніздовій алопеції.

Ключові слова: гніздова алопеція, ангиогенез, ендотеліальна дисфункція.

До теперішнього часу волоссяний фолікул (ВФ) залишається загадкою для багатьох дослідників фізіології та морфології волосини. Це пов'язано перш за все із циклічністю зростання і дією «біологічного годинника», що визначають тривалість життя волосини [1, 2]. Циклічність фаз росту ВФ координується експресією гормонів, цитокінів, факторів росту та їх рецепторів, ендокринними й біологічно активними речовинами. Порушення цих точно налаштованих шляхів може призвести до розвитку захворювань волосся [3].

Останніми роками дослідники приділяють все більшу увагу можливій ролі ендотеліальних клітин судинного русла у розвитку органної патології. Ендотелій — це метаболічно активний моношар клітин, який є джерелом великої кількості факторів і медіаторів, критично важливих для підтримки гомеостазу та імунологічної резистентності [4]. У здоровому організмі існує баланс між активаторами й інгібіторами зростання нових кровоносних судин; при багатьох захворюваннях організм втрачає контроль над підтриманням цієї рівноваги. Одним із потужних промоторів ангиогенезу є VEGF — багатофункціональний білок, потенційний мітоген для епітеліальних клітин судин, мікро- і макро-васкулярних клітин кровоносних та лімфатичних судин. Активація рецепторів VEGF призводить до включення численних внутрішньоклітинних пост-рецепторних сигнальних каскадів, які запускають ангиогенез та індукують прозапальні реакції [5, 6]. Інтерес дослідників привертає вивчення продукції розчинних форм рецепторів VEGF і, зокрема, sVEGF-R1, який є інгібітором трансдукції VEGF-опосередкованого сигналу, перешкоджаючи взаємодії останнього з VEGFR2 і обмежуючи секрецію VEGF у різних клітинах [7, 8]. Синтез VEGF стимулюється безліччю проангиогенних факторів, включаючи епідермальний ростовий фактор (EGF). Біологічна дія EGF здійснюється при його взаємодії з іншими факторами росту, які мають ангиогенні властивості, що забезпечує морфогенез судини, хемотаксис клітин ендотелію, посилення проліферації клітин ендотелію капілярів, експресію у них генів колагенази і гену фібронектину [9, 10].

Серед численних властивостей ендотелію синтез оксиду азоту (NO) є однією з провідних функцій [11, 12]. Метаболіти NO, які є універсальними вторинними клітинними месенджерами, опосередковуючи фундаментальні функції з міжклітинної комунікації, клітинного подиху, нейротрансмісії, імунологічного захисту, вазодилатації, беруть участь у захисних і ушкоджуючих реакціях організму при цілій низці патологічних станів [13, 14].

Патологічний ангиогенез має важливе значення у розвитку хвороб волосся. Вважають, що зрив імунологічної толерантності є стимулом до початку гніздової алопеції (ГА). Ключову роль при цьому відіграє аномальна експресія антигенів класів I і II головного комплексу гістосумісності, порушення синтезу цитокінів, факторів росту, нейропептидів, біологічно активних речовин [15, 16]. Аномальні ендотеліоцити капілярної мережі поряд із клітинами волоссяного сосочка, кератиноцитами матриксу і коркової речовини кореня волосини, меланоцитами волоссяної цибулини можуть бути ключовими клітинами-мішенями для розвитку ГА [8, 17].

Нині існує недостатньо робіт, присвячених вивченню патогенетичної ролі ангиогенезу, його діагностичним та прогностичним аспектам при ГА, що обумовлює необхідність подальшого глибшого дослідження цього процесу.

Мета нашого дослідження — оцінка рівня продукції маркерів ангиогенезу VEGF (пг/мл), sVEGFR1 (нг/мл), EGF (пг/мл) та системи NO у хворих на ГА залежно від ступеня тяжкості й активності патологічного процесу. Вміст NO (мкмоль/л) оцінювався за рівнем його стійких метаболітів — нітритів (NO₂) і нітратів (NO₃), визначалася активність NO-синтаз (NOS) (пмоль/хв·мг білка) — індукцйбельної (iNOS) і конститутивної (cNOS).

Під нашим спостереженням перебувало 65 пацієнтів із діагнозом ГА (чоловіків — 32, жінок — 33). Пацієнти були у віці 18–60 років, середній вік становив 28,2±0,6 року. В обстежених виявлено різні клінічні форми ГА: осередкову, офіазис, багатоосередкову, дифузну, тотальну та універсальну. До контрольної групи увійшли 25 здорових осіб відповідних статі та віку.

У всіх пацієнтів було зібрано детальний анамнез захворювання, оцінювалася супровідна патологія. Дебют ГА варіював у широких вікових межах — від 2 до 42 років. Середній вік початку патологічного процесу — 14,8 року, тривалість захворювання — від двох тижнів до 10 років. При цьому кількість попередніх рецидивів у пацієнтів варіювала від 1 до 10, у 32,4% пацієнтів було два і більше епізодів ГА. Обтяжений сімейний анамнез щодо ГА відзначено у 18 осіб.

Дослідження проводили після підписання пацієнтом інформованої згоди відповідно до положення, що регулює медичні дослідження. Діагноз установлювали на підставі клінічної картини і даних інструментально-діагностичного обстеження. Методи клініко-лабораторної діагностики відповідали єдиному плану, який передбачав загальний огляд хворого, загальноприйняті лабораторні аналізи (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові), за показаннями — дослідження щитоподібної залози, консультацію суміжних спеціалістів, біопсію шкіри скальпа. Дерматотрихоскопічне дослідження було виконано за допомогою комп'ютерно-діагностичної програми та відеодерматоскопічного обладнання Aramo SG (Південна Корея) і включало визначення основних дерматоскопічних ознак ГА (жовті точки, чорні точки, дистрофічні волосини у формі знаку оклику, велюс) [18]. Оцінка ступеня тяжкості захворювання проводилася відповідно до шкали SBN, рекомендованої Міжнародною групою експертів для оцінки поширеності втрати волосся й ураження нігтів при ГА [19].

Уміст VEGF, sVEGFR1 та EGF визначався у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням наборів «Вектор-Бест» (Росія), BCM Diagnostics (США), Bender MedSystems (Австрія). Стабільні метаболіти NO та NOS оцінювали у плазмі крові за допомогою спектрофотометричного методу [20]. За дві доби до дослідження хворим призначалася спеціальна дієта з метою запобігання харчовій контамінації нітратами і нітритами.

Статистична обробка результатів проводилася з використанням програми Microsoft Excel. Застосовували методи описової статистики з обчисленням середньої арифметичної (M), помилки середньої арифметичної (m), середнього квадратичного відхилення (σ). Ступінь достовірності відмінності показників визначали за допомогою t -критерію Стьюдента. Для виявлення лінійних зв'язків між кількісними та між кількісними і якісними порядковими показниками проводився їх кореляційний аналіз у парах за допомогою критерію Спірмена. Аналіз впливу факторів росту на розвиток алопеції виконувався за допомогою однофакторної і багатофакторної лінійної регресії, однофакторного і багатофакторного дисперсійного аналізу отриманих лінійних моделей, статистичної розрахунки — мови R версії v3.2.0.

За клінічними формами хворі на ГА розподілилися таким чином: легкий ступінь тяжкості

(менше 25% втрати волосся): S1 — 30 пацієнтів; середній — S2–S4a — 20 осіб (S2 (25–49%) — 7, S3 (50–74%) — 7, S4a (75–95%) — 6); тяжкий — S4b–S5 — 18 пацієнтів (S4b (96–99%) — 10; S5 (100% на волосистій частині голови, обличчі та тулубі) — 8). Зміни нігтьових пластин за типом поздовжньої смугастості, точкових втиснень та інших типів оніходистрофії спостерігалися у 15 пацієнтів.

Активну стадію патологічного процесу зафіксовано у 38 пацієнтів, з них легкий ступінь тяжкості відзначено у 18, середній і тяжкий — у 12 і 8 хворих відповідно. Хронічну стадію захворювання діагностовано у 30 пацієнтів, серед яких легкий ступінь перебігу ГА траплявся у 12, середній — у 8 і тяжкий — у 10.

При дерматотрихоскопічному дослідженні кількість жовтих точок не корелювала з активністю патологічного процесу і достовірно не відрізнялася як при активній стадії ГА ($22,5 \pm 5,6$), так і при хронічній ($17,9 \pm 5,1$). Дистрофічне волосся у вигляді знаку оклику ($5,3 \pm 0,4$) і чорні точки ($6,7 \pm 0,5$) були присутні тільки при активності патологічного процесу. Велюсне волосся, навпаки, відсутнє у хворих із прогресуючим перебігом дерматозу, з'являлося у незначній кількості на хронічній стадії ($4,7 \pm 0,4$).

Як показали результати дослідження, рівні VEGF і sVEGFR1 у сироватці крові хворих на ГА ($91,45 \pm 10,32$ пг/мл і $0,095 \pm 0,008$ нг/мл відповідно) достовірно не відрізнялися порівняно з такими самими показниками у контрольній групі ($79,6 \pm 7,31$ пг/мл і $0,107 \pm 0,008$ нг/мл відповідно). У той же час рівень EGF був підвищений ($109,51 \pm 6,72$ пг/мл, $p < 0,05$), ніж у здорових осіб ($83,62 \pm 6,95$ пг/мл). Сумарний вміст метаболітів ендogenous NO у плазмі крові хворих на ГА ($56,32 \pm 6,12$ мкмоль/л, $p < 0,01$) збільшувався порівняно з даними, отриманими в контрольній групі ($42,54 \pm 6,24$ мкмоль/л). Виявлено підвищення значення NO_3 ($49,86 \pm 4,41$ мкмоль/л, $p < 0,05$) та збільшення активності iNOS ($159,87 \pm 17,28$ пмоль/хв·мг білка, $p < 0,01$), встановлено тенденцію до зниження рівня NO_2 ($6,56 \pm 1,87$ мкмоль/л, $p > 0,05$) при зменшенні синтезу cNOS ($16,26 \pm 2,1$ пмоль/хв·мг білка, $p < 0,05$) у хворих на ГА щодо показників у здорових осіб (NO_2 — $8,24 \pm 2,04$ мкмоль/л, NO_3 — $34,82 \pm 2,04$ мкмоль/л, iNOS — $68,24 \pm 7,64$ пмоль/хв·мг білка, cNOS — $35,16 \pm 6,62$ пмоль/хв·мг білка).

Аналіз динаміки зміни показників залежно від ступеня тяжкості та стадії патологічного процесу виявив більш виражені порушення маркерів ангіогенезу. Так, у хворих значення показника VEGF в активну стадію із середнім ($196,96 \pm 18,7$ пг/мл, $p < 0,05$) і тяжким ($275,96 \pm 26,2$ пг/мл, $p < 0,05$) ступенями перебігу ГА був достовірно вищим, ніж у групі контролю та в 3,2 і 4,3 рази відповідно перевищував рівень у хворих із легким ступенем ($62,54 \pm 6,2$ пг/мл). У хронічну стадію при тяжкому ступені значення VEGF було мінімальним

(20,35±2,5 пг/мл, $p < 0,05$), у 1,5 і 2,6 разу нижчим порівняно з показником легкого (52,45±7,5 пг/мл, $p < 0,05$) і середнього (30,12±4,8 пг/мл, $p < 0,05$) ступенів тяжкості відповідно.

Достовірно значущі та різноспрямовані зміни секреції sVEGFR1 спостерігалися у пацієнтів із тяжким ступенем перебігу як при активній хворобі (0,032±0,018 нг/мл, $p < 0,05$), так і в хронічній стадії (0,128±0,036 нг/мл, $p < 0,05$). При середньому та легкому ступенях тяжкості показник у різні фази патологічного процесу не відрізнявся від референтних значень.

Достовірне збільшення середнього рівня EGF відзначалося при тяжкому перебігу ГА в активну (184,45±28,29 пг/мл, $p < 0,05$) і хронічну (161,34±20,14 пг/мл, $p < 0,05$) стадії, коли його значення у 2,5 і 1,9 разу відповідно перевищувало вміст показника при легкому та середньому ступенях тяжкості в активну стадію (73,24±4,08 пг/мл, 96,43±12,44 пг/мл, $p < 0,05$), у 2,08 і 1,5 разу відповідно – у хронічну (77,19±7,18 пг/мл, 112,43±25,23 пг/мл, $p < 0,05$).

У хворих на активній стадії з легким (5,11±1,42 мкмоль/л, $p < 0,05$), середнім (4,56±1,51 мкмоль/л, $p < 0,05$) і тяжким (3,48±1,14 мкмоль/л, $p < 0,01$) ступенями перебігу ГА рівень NO₂ був достовірно знижений, ніж у групі контролю, – відповідно в 1,6; 1,8 та 2,4 разу. У хронічну стадію при легкому ступені вміст NO₂ не відрізнявся від референтних значень (8,86±1,48 мкмоль/л, $p > 0,05$), у той же час рівень показника при середньому (5,51±1,34 мкмоль/л, $p < 0,05$) і тяжкому ступенях (5,92±1,12 мкмоль/л, $p < 0,05$) був достовірно нижчим за його значення у здорових осіб.

Достовірно значущі різнонаправлені зміни вмісту NO₃ спостерігалися у пацієнтів із середнім та тяжким ступенями тяжкості перебігу захворювання як при активній стадії хвороби (92,25±7,49 і 96,28±8,12 мкмоль/л, $p < 0,05$ відповідно), так і при хронічній (23,62±3,72 і 19,12±2,44 мкмоль/л, $p < 0,05$ відповідно). При легкому ступені тяжкості значення показника у різні фази патологічного процесу мали лише тенденції – до збільшення при прогресуванні (46,24±6,72 мкмоль/л, $p > 0,05$) та до зменшення при хронізації ГА (27,18±4,12, $p > 0,05$).

У пацієнтів з ознаками активності захворювання при легкому, середньому та тяжкому ступенях перебігу ГА рівень iNOS достовірно збільшувався (98,52±0,61; 257,48±0,17 і 308,27±0,17 пмоль/хв-мг білка, $p < 0,05$) відносно значення у здорових осіб відповідно у 1,4; 3,7 і 4,5 разу. При легкому ступені тяжкості та без прогресування процесу вміст iNOS (60,42±1,21 пмоль/хв-мг білка, $p > 0,05$) не відрізнявся від показника контрольної групи. При хронізації захворювання рівень iNOS достовірно збільшувався при середньому і тяжкому перебігах ГА (100,26±18,22 і 124,45±20,15 пмоль/хв-мг білка, $p < 0,05$) відповідно у 1,5 і 1,8 разу відносно значення здорових осіб.

Активність cNOS достовірно знижувалась у пацієнтів із середнім (10,42±1,39 нг/мл, $p < 0,05$) і тяжким (8,11±1,24 нг/мл, $p < 0,05$) ступенями перебігу захворювання відносно рівня показника у здорових осіб. У хронічну стадію при середньому (18,22±2,21 нг/мл, $p < 0,05$) і тяжкому (15,34±1,64 нг/мл, $p < 0,05$) перебігу ГА секреція cNOS також була достовірно нижчою відносно групи контролю, але в 1,7 та 1,9 разу вищою, ніж при активних проявах захворювання. При легкому ступені тяжкості показник у різні фази патологічного процесу не відрізнявся від референтних значень (28,21±2,64 і 26,08±2,57 нг/мл, $p < 0,05$).

Кореляційний аналіз показав наявність тісного зв'язку між VEGF і sVEGFR1 ($r = -0,70$, $p < 0,05$), VEGF та EGF ($r = 0,81$, $p < 0,05$), sVEGFR1 і EGF ($r = -0,70$, $p < 0,05$) у хворих із тяжким ступенем ГА незалежно від стадії патологічного процесу; між NO і iNOS ($r = 0,67$, $p < 0,01$), NO₃ та iNOS ($r = 0,56$, $p < 0,05$) – у хворих на ГА середнього та тяжкого ступеня в активну стадію патологічного процесу. Виявлено кореляційну залежність між рівнем NO і стадією захворювання – при цьому в активну стадію позитивну ($r = -0,72$, $p < 0,01$), а при відсутності прогресування ГА – в негативну ($r = -0,38$, $p = 0,004$); між VEGF та активністю патологічного процесу ($r = 0,58$, $p < 0,05$) і NO ($r = 0,55$, $p = 0,028$).

За допомогою однофакторної лінійної регресії оцінювалась сила впливу досліджуваних факторів на розвиток ГА. Для кожного статистично значущого випадку було побудовано лінійну модель. Далі лінійні моделі оцінювались за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу для визначення сили впливу на розвиток алопеції досліджуваного параметра (η^2). Аналіз впливу досліджених ангіогенних факторів на розвиток ГА за допомогою однофакторної лінійної регресії показав, що кожен із них має статистично значущий вплив на випадіння волосся. Так, збільшення показників VEGF ($\eta^2 = 84,2\%$) і EGF ($\eta^2 = 22,8\%$), NO₃ ($\eta^2 = 64,3\%$) та iNOS ($\eta^2 = 75,8\%$), зниження sVEGFR1 ($\eta^2 = 80,5\%$) та cNOS ($\eta^2 = 52,8\%$) підвищує ймовірність розвитку ГА ($p < 0,05$). При аналізі багатофакторної моделі встановлено, що більшість показників є предикторами захворювання, при цьому VEGF ($\eta^2 = 0,716056$, $p < 0,05$) та iNOS ($\eta^2 = 0,674539$, $p < 0,05$) більшою мірою впливають на розвиток ГА (таблиця).

Виявлені зміни ангіогенних факторів свідчать про безпосереднє залучення їх у механізми формування ГА. Проведене дослідження дало змогу показати як загальні закономірності, так і особливості функціонування їх при дерматозі. Збільшення вмісту VEGF у сироватці крові хворих на ГА, з одного боку, свідчить про активну проліферацію судин, з іншого – про ендотеліальну дисфункцію, яка може бути визначена як неадекватне (збільшене або знижене) утворення в ендотелії різних біологічно активних речовин. На думку авторів [21], у прогресуючу стадію ГА спостерігається

Сили впливу незалежних змінних (VEGF, sVEGFR1 і EGF, метаболітів NO, iNOS та cNOS) на ймовірність розвитку гніздової алопеції

Показ-ник	η^2	Сума квадратів (SS)	Критерій Фишера (F)	p
VEGF	0,716056	93,05723	197,3408	0,000
sVEGFR1	0,225743	7,238207	12,42150	0,008
EGF	0,140245	2,728923	6,874218	0,019
NO ₃	0,593781	67,43874	61,43763	0,008
NO ₂	0,048456	1,965633	1,754336	0,142
iNOS	0,674539	88,54892	167,3278	0,002
cNOS	0,129034	6,596548	5,674115	0,023

помірний ангиогенез, який регулюється макрофагальними елементами запального інфільтрату і частково ендотелієм існуючих судин. Показано, що високі рівні VEGF у сироватці крові індукують недостатність ангиогенезу з подальшим розвитком фіброзу. Виявлене зниження VEGF у хронічну стадію, особливо у хворих із середнім та тяжким ступенями перебігу ГА, може демонструвати недостатнє судинне забезпечення, пригнічення ангиогенезу, індукцію апоптозу за допомогою активації генів Casp9 і Bad – основних чинників апоптозу клітин волосяних фолікулів, що сприяє підтримці волосся у фазі телогену і можливості розвитку фіброзних змін [17]. При цьому збільшення вмісту sVEGFR1 у таких пацієнтів, можливо, має компенсаторне значення.

Запалення при автоімунних захворюваннях зумовлено каскадом дії цілої низки цитокінів, що стимулює синтез NO і призводить до збільшення різних проявів автоімунного характеру, зокрема, збільшується антигенність білкових молекул [11, 12, 14, 15, 22]. У ряді наукових досліджень доведено важливу роль гіперпродукції цитокінів IL-2, IL-1 β , IL-17, ФНП- α та ІФН- γ в інгібуванні й припиненні зростання волосяного фолікула, відома їх активуюча дія на індукцію iNOS. Під впливом імуногенних і прозапальних стимулів відбувається експресія гена, що відповідає за синтез iNOS [16, 21, 23, 24]. Можна вважати, що при активній стадії патологічного процесу істотне підвищення ендогенного NO, гіперпродукція NO₃ зумовлені активацією iNOS. У високих концентраціях NO має не регуляторну, а цитотоксичну дію, з іні-

ціацією апоптотичних механізмів, деструктивних процесів, що сприяють посиленню проявів автоімунного характеру. NO здатний ініціювати посилений синтез проапоптотичного білка p53. На думку багатьох авторів, підвищений апоптоз у волосяних цибулинах при ГА зумовлений автоімунними процесами і являє собою динамічну систему, яка може активуватися різними факторами. Нитрування білків за участю NO підвищує їх антигенність, що також сприяє автоімунним процесам, які визначають патогенез ГА [11, 24].

Активність iNOS зберігається протягом тривалого періоду, і кількість NO, синтезованого в такий спосіб, значно перевищує кількість NO, виробленого за участю конститутивного ізоферменту NOS, особливо в умовах його дефіциту, який було виявлено в обстежених хворих. Дефіцит NO у хронічну стадію ГА зумовлює втрату протекторних властивостей цієї сполуки.

Підвищена і тривала продукція VEGF і синтез протизапальних цитокінів можуть сприяти підвищеному виробленню NO, розвитку ендотеліальної дисфункції [25]. Даний факт можна підтвердити наявністю кореляційного зв'язку між вмістом NO і VEGF.

Таким чином, виявлено дисбаланс маркерів ангиогенезу, який характеризується зміною вмісту VEGF, sVEGFR1, EGF та показників системи NO, що може створювати умови для розвитку ендотеліальної дисфункції, імунозапальних реакцій і свідчить про безпосереднє залучення їх у механізми формування ГА. Виявлені розлади значно корелюють із клінічними проявами дерматозу – активністю та ступенем тяжкості. Необхідно відзначити найбільш значущі порушення концентрації VEGF, sVEGFR1 і EGF у пацієнтів, які мали ознаки активності та тяжкий ступінь перебігу ГА. Змінна активність окислювального метаболізму L-аргініну у хворих на ГА супроводжується різноспрямованими змінами показників: зменшенням вмісту NO₂ і cNOS, підвищенням рівня NO₃ і iNOS особливо при прогресуванні захворювання, дефіцитом NO₃ і cNOS при хронічній стадії патологічного процесу. Встановлений дисбаланс у системі NO вказує на можливість NO-залежних механізмів розвитку патологічного стану при ГА. На наш погляд, корекція порушень стану ангиогенних факторів є способом лікування ГА, має бути складовою частиною комплексної терапії та мати диференційний принцип.

Список літератури

1. Gilhar A. Alopecia areata / A. Gilhar, A. Etzioni, R. Paus // N. Engl. J. Med.— 2012.— Vol. 366, Iss. 16.— P. 1515–1525.
2. Hair follicles from alopecia areata patients exhibit alterations in immune privilege-associated gene expression in advance of hair loss / H. Kang, W. Y. Wu, B. K. Lo [et al.] // J. Invest. Dermatol.— 2010.— Vol. 130, Iss. 11.— P. 2677–2680.
3. The basic science of hair biology: what are the causal mechanisms for the disordered hair follicle? / T. Breitung, G. Leung, M. Yu [et al.] // J. Dermatol. Clin.— 2013.— Vol. 31.— P. 1–19.
4. Клиническая патофизиология: курс лекций; под ред. В. А. Чершнева, П. Ф. Литвицкого, В. Н. Цыгана.— 2-е изд., испр. и доп.— СПб.: СпецЛит, 2015.— 472 с.
5. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции

- и перспективы коррекции / С. Г. Дзугкоев, И. В. Можаяева, Е. А. Такоева [и др.] // *Фундаментальные исследования*.— 2014.— № 4, ч. 1.— С. 198–204.
6. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложненного сахарного диабета. Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики / А. И. Гоженко, А. С. Кузнецова, Е. С. Кузнецова [и др.] // *Эндокринология*.— 2017.— Т. 22, № 2.— С. 171–181.
 7. Борзилова Ю. А. Васкулоэндотелиальные факторы роста (VEGF): роль и место в патологических процессах / Ю. А. Борзилова, Л. А. Болдырева, И. В. Шлык // *Вестн. офтальмологии*.— 2016.— № 4.— С. 98–103.
 8. Cao Z. VEGF-mediated vascular functions in health and disease / Z. Cao.— Linköping, Sweden, 2015.— 134 p.
 9. Иммунохимическая детекция эпидермального фактора роста при онкопатологии / Н. В. Пивень, А. И. Бураковский, М. Н. Тишкевич [и др.] // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*.— 2013.— № 4.— С. 10–16.
 10. Факторы, регулирующие ангиогенез / А. Н. Иванов, М. О. Куртукова, И. О. Бугаева, А. Н. Иванов // *Современные проблемы науки и образования*.— 2015.— № 5.— С. 246.
 11. Ивашкин В. Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина.— 2-е изд.— М.: ГЭОТАР Медиа, 2011.— 376 с.
 12. Zhao Y. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS / Y. Zhao, P. M. Vanhoutte, S. W. Leung // *J. of Pharmacological Sciences*.— 2015.— Vol. 129, Iss. 2.— P. 83–94.
 13. Кондакова А. К. Содержание метаболитов оксида азота и некоторых показателей свертывающей системы крови у больных псориазом / А. К. Кондакова, И. А. Олейник, А. А. Гаврилюк // *Дерматология та венерология*.— 2016.— № 1.— С. 23–33.
 14. Nitric oxide – important messenger in human body / M. Antosova, J. Plevkova, A. Strapkova, T. Buday // *Open J. of Molecular and Integrative Physiology*.— 2012.— Vol. 2.— P. 98–106.
 15. Alopecia areata: Review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment options / E. Darwin, P. A. Hirt, R. Fertig [et al.] // *Int. J. Trichol.*— 2018.— Vol. 10, Iss. 2.— P. 51–60.
 16. Alopecia areata: an appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies / L. C. Straz-zulla, E. H. C. Wang, L. Avila [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2018.— Vol. 78, Iss. 1.— P. 15–24.
 17. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition / T. Simakou, J. P. Butcher, S. Reid, F. L. Henriquez // *J. of Autoimmunity*.— 2019.— Vol. 98.— P. 74–85.
 18. Atlas of Trichoscopy: Dermoscopy in Hair and Scalp Disease / L. Rudnicka, M. Olszewska, A. Rakowska, E. Kowalska-Oledzka // Springer Verlag.— 2012.— 507 p.
 19. Alopecia areata investigational assessment guidelines. Part II / E. Olsen, M. Hordinsky, V. Price [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— Vol. 51.— P. 440–447.
 20. Определение оксида азота в сыворотке и плазме крови человека. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии / А. Г. Кобылянский, Т. В. Кузнецова, Г. Н. Соболева [и др.] // *Биомедицинская химия*.— 2003.— № 6.— С. 597–603.
 21. Vascular endothelial growth factor aggravates fibrosis and vasculopathy in experimental models of systemic sclerosis / B. Maurer, A. Distler, Y. Suliman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.*— 2014.— Vol. 73, Iss. 10.— P. 1880–1887.
 22. Клинико-патогенетическое значение определения оксида азота в крови пациентов с бронхиальной астмой и гипертонической болезнью / А. В. Шаханов, Э. С. Бельских, В. А. Луняков, О. М. Урясьев // *Казанский мед. журн.*— 2017.— Т. 98, № 4.— С. 492–496.
 23. Сербина И. М. Цитокинопосредованные механизмы формирования гнездовой алопеции / И. М. Сербина // *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация*.— 2014.— № 24 (195), вып. 28.— С. 32–38.
 24. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis: A novel serum marker in patients with severe alopecia / A. I. Al Taweel, A. M. Hamed, A. M. N. Abdelrahman, M. N. I. Hassan // *Int. J. Trichol.*— 2019.— Vol. 11, Iss. 3.— P. 113–117.
 25. Yang X. Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis / X. Yang, Y. Chang, W. Wei // *Mediators of Inflammation*.— 2016.— Vol. 2016.— Article ID 6813016.

МАРКЕРЫ АНГИОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

И. М. СЕРБИНА

Показан дисбаланс маркеров ангиогенеза, который характеризуется изменением уровня VEGF, sVEGFR1, EGF и показателей системы NO, что может создавать условия для развития эндотелиальной дисфункции, иммуновоспалительных реакций и свидетельствует о непосредственном вовлечении их в механизмы формирования гнездовой алопеции. Полученные результаты свидетельствуют о том, что нарушения состояния ангиогенных факторов могут рассматриваться как потенциальные терапевтические мишени при гнездовой алопеции.

Ключевые слова: гнездовая алопеция, ангиогенез, эндотелиальная дисфункция.

MARKERS OF ANGIOGENESIS IN PATIENTS WITH ALOPECIA AREATA

I. M. SERBINA

The imbalance of angiogenesis markers has been shown. It is characterized by a change in the content of VEGF, sVEGFR1, EGF and the indices of the NO system, which can create conditions for the development of endothelial dysfunction, immune inflammatory responses and indicate their direct involvement into the mechanisms of alopecia areata formation. The results obtained indicate that the disorders of angiogenic factors can be considered as potential therapeutic targets in alopecia areata.

Key words: alopecia areata, angiogenesis, endothelial dysfunction.

Надійшла 26.08.2019