

# Динамика показателей экспрессии белков факторов роста у больных псориазом на фоне фототерапии

В.В. Чикин<sup>1</sup>, М.Б. Жилова<sup>1</sup>, В.А. Смольяникова<sup>2</sup>, М.А. Нефедова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**Цель.** Изучить динамику показателей экспрессии белков факторов роста у больных псориазом, получающих ПУВА-терапию, влияние ПУВА-терапии на интенсивность зуда у больных псориазом, выраженность иннервации кожи и экспрессию в коже белков факторов роста.

**Материал и методы.** Обследованы 30 больных обыкновенным псориазом, которым проводили лечение методом ПУВА-терапии. Степень тяжести псориаза оценивали с помощью индекса PASI, степень выраженности зуда — с помощью визуальной аналоговой шкалы до и после лечения. Экспрессию в коже семафорина-3А, амфирегулина, фактора роста нервов и маркера нервных волокон — белка PGP 9.5 определяли методом непрямой иммунофлюоресценции. Экспрессия белка PGP 9.5 была использована для оценки количества, средней длины, средней и суммарной интенсивности свечения нервных волокон.

**Результаты.** В эпидермисе больных псориазом выявлено повышение экспрессии амфирегулина и фактора роста нервов, увеличение количества, средней длины, средней и суммарной интенсивности свечения нервных волокон. После курса ПУВА-терапии отмечено уменьшение индекса PASI и выраженности зуда, снижение экспрессии амфирегулина и фактора роста нервов, количества и средней длины нервных волокон в эпидермисе. Выявлены прямые корреляционные связи между степенью выраженности зуда и уровнем экспрессии амфирегулина и фактора роста нервов в эпидермисе, количеством и длиной нервных волокон в эпидермисе. Обнаружена прямая корреляционная связь уровня экспрессии в эпидермисе амфирегулина и фактора роста нервов со средней длиной нервных волокон в эпидермисе.

**Заключение.** У больных псориазом, получающих ПУВА-терапию, уменьшение интенсивности зуда происходит за счет снижения экспрессии в коже фактора роста нервов и амфирегулина.

Ключевые слова: **псориаз, ПУВА-терапия, нервные волокна, фактор роста нервов, амфирегулин.**

# Dynamics of expression rates of growth factor proteins in psoriatic patients receiving a phototherapy

V.V. Chikin<sup>1</sup>, M.B. Zhilova<sup>1</sup>, V.A. Smolyannikova<sup>2</sup>, M.A. Nefedova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russia

**Goal.** To study the dynamics of expression rates of growth factor proteins in psoriatic patients receiving the PUVA therapy.

**Materials and methods.** The authors conducted a study of 30 patients with psoriasis vulgaris treated with the PUVA therapy. The psoriasis severity and extent of itching were assessed prior to and after the treatment by the PASI index and visual analogue scale, respectively. The expression of semaphorin 3A, amphiregulin, nerve growth factor and PGP 9.5 protein (a nerve fiber marker) in the skin was assessed by the indirect immunofluorescence method. The expression of PGP 9.5 protein was used to assess the quantity and mean length as well as average and total fluorescence intensity of nerve fibers.

**Results.** An increased expression of amphiregulin and nerve growth factor as well as increase in the quantity, mean length and average and total fluorescence intensity of nerve fibers were revealed in the epidermis of psoriatic patients. Following a course of the PUVA therapy, a decrease in the PASI index and extent of itching, reduced expression of amphiregulin and nerve growth factor as well as reduced quantity, mean length and average and total fluorescence intensity of nerve fibers in the epidermis were observed. Direct correlation dependence between the extent of itching, amphiregulin and nerve growth factor expression level and quantity and length of nerve fibers in the epidermis was discovered. Direct correlation dependence between the amphiregulin and nerve growth factor expression level, and average length of nerve fibers in the epidermis was discovered.

**Conclusion.** The itching intensity in psoriatic patients receiving the PUVA therapy is reduced due to the decreased skin expression of the nerve growth factor and amphiregulin.

**Key words:** **psoriasis, PUVA therapy, nerve fibers, nerve growth factor, amphiregulin.**

Corresponding author: chikin@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 3: 87—95.

■ По данным ряда авторов, жалобы на зуд предъявляют от 64 до 97% больных псориазом [1—9]. Как правило, при псориазе зуд ограничен очагами поражения кожи, однако у 20—30% пациентов зуд отмечается на непораженной коже [1, 2, 9]. В ряде случаев у больных псориазом отмечается генерализованный зуд [1, 2, 7].

Известно, что развитие зуда может быть обусловлено воздействием различных пруритогенов на окончания чувствительных нервных с-волокон [10, 11]. Формирование зуда определяется также выделением чувствительными нервными волокнами нейропептидов, способствующих развитию зуда, — субстанции P и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) [12—14]. Это подтверждается их избыточной продукцией в псориатической бляшке [15—23].

Интенсивность зуда зависит от выраженности иннервации кожи и функционального состояния чувствительных нервных волокон. Воздействие слабых пруритогенов и стимулов, которые в обычном состоянии не вызывают зуда, на чувствительные пруритоцептивные нервные с-волокна, находящиеся в состоянии нервной сенситизации, может приводить к развитию выраженного зуда [24—27]. Рост нервных волокон в коже контролируется белками — факторами роста [28]. Нейротрофин фактор роста нервов и эпидермальный фактор роста амфифрегулин вызывают разрастание чувствительных нервных волокон [29—32]. Фактор редукции нервов семафорин-3А действует противоположным образом, отклоняя конус роста нерва и тем самым уменьшая выраженность иннервации [33, 34].

Для терапии зуда используются блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, однако при хронических воспалительных заболеваниях кожи их эффективность недостаточна [11]. Противозудный эффект некоторых методов фототерапии продемонстрирован у пациентов с различными заболеваниями кожи и других органов и систем. Показано, что фототерапия больных атопическим дерматитом приводит не только к разрешению высыпаний, но и к уменьшению зуда [35—40]. Уменьшение зуда при использовании УФА1-фототерапии, узкополосной фототерапии 311 нм и ПУВА-терапии было отмечено у больных узловатым пруриго [41—43]. Узкополосная фототерапия 311 нм приводила к уменьшению зуда у больных Т-клеточной лимфомой кожей, лимфомой Ходжкина, истинной полицитемией [44—46]. Показана эффективность фототерапии при зуде у больных ВИЧ-инфекцией и при хронической почечной недостаточности [47, 48].

Уменьшение зуда под влиянием фототерапии может быть связано с ее противовоспалительным действием и уменьшением выраженности воспалительной реакции в коже. Однако в экспериментах показана способность УФ-излучения уменьшать выраженность иннервации кожи [49]. Применение фототерапии при атопическом дерматите приводит к снижению у больных интенсивности зуда и уменьшению числа нервных волокон в коже, особенно в эпидермисе [50]. В связи с этим противозудный эффект фототерапии связывается с уменьшением количества пруритоцептивных чувствительных нервных волокон в коже [51]. J. Wallengren и F. Sundler (2004), обследовав 4 больных псориазом после курса фототерапии, обнаружили у них исчезновение зуда и уменьшение числа нервных волокон в эпидермисе [51]. В то же время согласно имеющимся данным, у больных псориазом при проведении ПУВА-терапии и узкополосной средневолновой фототерапии отмечается развитие зуда как нежелательного явления [52, 53].

**Цель исследования** — изучить влияние ПУВА-терапии на интенсивность зуда у больных псориазом, выраженность иннервации кожи и экспрессию в коже белков факторов роста.

### Материал и методы

Проведено клиническое обследование 30 больных обычным псориазом (9 женщин и 21 мужчина в возрасте от 21 года до 68 лет). Для оценки степени тяжести течения заболевания у больных обычным псориазом использовали индекс PASI. С помощью визуальной аналоговой шкалы у больных обычным псориазом определяли степень выраженности зуда, которую оценивали от 0 до 10 баллов. Отсутствие зуда соответствовало 0 баллов. Зуд расценивали как слабый, если степень его выраженности, согласно визуальной аналоговой шкале, составляла от 1 до 3, как умеренный — от 4 до 7 и как выражен-

ный — от 8 до 10 баллов. Диагноз обычного псориаза был подтвержден патоморфологически.

Для лечения больных обычным псориазом назначалась ПУВА-терапия с пероральным приемом фотосенсибилизатора (амми большой плодов фурукумарины). В течение 4 нед. проводили 16 процедур ПУВА-терапии, после чего повторно оценивали состояние больных.

Определяли экспрессию фактора роста нервов, амфирегулина и семафорина-3А в эпидермисе и белка PGP 9.5 в эпидермисе и дерме больных псориазом до и после лечения методом непрямой иммунофлюоресценции с применением конфокальной микроскопии *in vitro*. Исследования проводили на криостатных срезах согласно разработанному протоколу [54]. Оценка количественных параметров экспрессии белка PGP 9.5, фактора роста нервов, амфирегулина и семафорина-3А проводилась с использованием базового комплекта программы Olympus Fluoview Ver. 1.7b.

Поскольку белок продукта гена PGP 9.5 является маркером нервных волокон, его экспрессия использовалась для определения количества и средней длины нервных волокон, средней и суммарной интенсивности свечения нервных волокон в эпидермисе, на границе эпидермиса и дермы, в дерме больных псориазом и в препарате кожи в целом. Средняя и суммарная интенсивность свечения позволяла оценить уровень активности нейронов. Для оценки количественных показателей экспрессии белка PGP 9.5 сначала определяли локализацию PGP 9.5-позитивных нервных волокон в поле зрения (в эпидермисе, дерме, зоне дермоэпидермальной границы), затем измеряли показатель интенсивности свечения для каждого волокна по заданному каналу (в условных единицах), суммировали показатель интенсивности свечения для каждого поля зрения. В пределах одного биоптата выделяли по три поля зрения, для каждого из них рассчитывался средний показатель экспрессии белка PGP 9.5. При измерении количественных показателей экспрессии фактора роста нервов, амфирегулина и семафорина-3А в поле зрения произвольным образом выделяли три одинаковые по площади зоны квадратной формы, в которых определялся средний показатель интенсивности свечения по заданному каналу (в условных единицах). Контрольную группу составили 25 здоровых людей.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10. Для сравнения данных, полученных при обследовании группы больных псориазом и контрольной группы, использовали критерий Манна — Уитни. Для сравнения данных, полученных при обследовании больных псориазом до и после лечения, использовали критерий Уилкоксона. Данные представляли в виде  $M \pm m$ . Различия считали достоверными при уровне статистиче-

ской значимости  $p < 0,05$ . С помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена выявляли корреляционные связи между клиническими показателями степени тяжести псориаза и выраженности зуда и уровнем экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов, амфирегулина, семафорина-3А, а также количеством, длиной, средней и суммарной интенсивностью свечения нервных волокон в коже больных. Выявляли также корреляционные связи между выраженностью экспрессии в эпидермисе белков амфирегулина, семафорина 3А, фактора роста нервов и количеством, длиной, средней и суммарной интенсивностью свечения нервных волокон в коже больных псориазом.

## Результаты

Длительность заболевания у больных псориазом составляла от 3 до 44 лет (в среднем  $16,17 \pm 2,21$  года). При обследовании 30 больных обыкновенным псориазом было выявлено, что индекс PASI составлял от 10,2 до 57 (в среднем  $23,95 \pm 1,94$ ).

Степень выраженности зуда у больных псориазом составила от 0 до 10 баллов (в среднем  $6,00 \pm 0,48$  балла). Среди больных псориазом зуд отсутствовал у 1 (3,33%) человека, слабый зуд был у 4 (13,33%) больных, умеренный зуд — у 18 (60,00%), выраженный зуд — у 7 (23,34%).

После курса ПУВА-терапии индекс PASI у больных псориазом составлял от 0,6 до 22,7. Отмечено статистически значимое уменьшение индекса PASI у больных псориазом с  $23,95 \pm 1,94$  до  $5,14 \pm 0,89$  ( $p < 0,05$ ). Уменьшение показателя PASI на 75% и более после курса ПУВА-терапии было достигнуто у 83,33% больных псориазом.

Выраженность зуда у больных псориазом после курса ПУВА-терапии составляла от 0 до 6 баллов. Выявлено статистически значимое уменьшение выраженности зуда у больных псориазом с  $6,0 \pm 0,48$  до  $0,93 \pm 0,30$  балла ( $p < 0,05$ ). После терапии ни у одного больного псориазом не отмечалось выраженного зуда, умеренный зуд имел место у 3 (10,00%) больных, слабый — у 8 (26,67%) больных. У 19 (63,33%) больных псориазом после лечения зуд отсутствовал (рис. 1).

При проведении исследований методом непрямой иммунофлуоресценции с применением конфокальной *in vitro* микроскопии у больных псориазом было выявлено статистически значимое повышение экспрессии амфирегулина в эпидермисе —  $195,64 \pm 16,99$  усл. ед. по сравнению с контролем —  $109,9 \pm 24,71$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в эпидермисе больных псориазом была статистически значимо повышена экспрессия фактора роста нервов —  $695,64 \pm 46,80$  усл. ед. по сравнению с контролем —  $485,5 \pm 75,1$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

У больных псориазом было выявлено статистически значимое увеличение числа нервных волокон

в эпидермисе —  $9,27 \pm 1,10$  по сравнению с контролем —  $1,0 \pm 0,55$  ( $p < 0,05$ ), на границе эпидермиса и дермы —  $13,10 \pm 1,43$ , в контроле —  $6,80 \pm 2,17$  ( $p < 0,05$ ) и в препарате кожи —  $34,57 \pm 2,16$ , в контроле —  $21,40 \pm 5,90$  ( $p < 0,05$ ). Средняя длина нервных волокон в эпидермисе больных псориазом —  $28,76 \pm 2,88$  нм была статистически значимо больше, чем в контроле, —  $9,07 \pm 4,53$  нм ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

В эпидермисе больных псориазом наблюдалось также статистически значимое повышение средней интенсивности свечения нервных волокон —  $1080 \pm 31,39$  усл. ед. по сравнению с контролем —  $548,1 \pm 220,1$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ) и суммарной интенсивности свечения нервных волокон —  $64\,224 \pm 7\,909$  усл. ед. по сравнению с контролем —  $22\,624 \pm 10\,523$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

После курса ПУВА-терапии у больных псориазом было отмечено статистически значимое уменьшение экспрессии эпидермального фактора роста амфирегулина с  $195,64 \pm 16,99$  до  $151,83 \pm 12,86$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). Также выявлено достоверное уменьшение экспрессии нейротрофина фактора роста нервов с  $695,64 \pm 46,80$  до  $521,80 \pm 41,87$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

После лечения у больных псориазом было также обнаружено статистически значимое уменьшение количества нервных волокон в эпидермисе — с  $9,27 \pm 1,10$  до  $5,30 \pm 0,62$  ( $p < 0,05$ ), в дерме — с  $13,07 \pm 0,81$  до  $10,17 \pm 0,75$  ( $p < 0,05$ ) и в препарате в целом — с  $34,57 \pm 2,16$  до  $27,17 \pm 1,87$  ( $p < 0,05$ ). Средняя длина нервных волокон после лечения



Рис. 1. Распределение больных псориазом по степени выраженности зуда

Таблица 1

Показатели экспрессии амфирегулина, семафорина-3А и фактора роста нервов в эпидермисе больных псориазом

Показатель	Больные псориазом (n = 30)		Контроль (n = 25)
	до лечения	после лечения	
Амфирегулин	195,64 ± 16,99*	151,83 ± 12,86**	109,9 ± 24,71
Семафорин-3А	229,62 ± 12,71	221,95 ± 10,98	178,3 ± 23,81
Фактор роста нервов	695,64 ± 46,80*	521,80 ± 41,87**	485,5 ± 34,53

Примечание. \* — статистически значимое отличие от контрольной группы ( $p < 0,05$ ); \*\* — статистически значимое отличие от показателя до лечения ( $p < 0,05$ ).

уменьшилась только в эпидермисе — с  $28,76 \pm 2,88$  до  $21,19 \pm 1,97$  нм ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

Статистически значимых изменений средней и суммарной интенсивности свечения нервных волокон в эпидермисе, на границе эпидермиса и дермы, в дерме и в препарате суммарно после курса ПУВА-терапии не обнаружено.

Корреляционный анализ показал, что степень тяжести псориаза, оцененная с помощью индекса PASI, прямо коррелировала с уровнем экспрессии амфирегулина в коже ( $\rho = 0,497$ ,  $p = 0,005$ ), длиной нервных волокон в эпидермисе ( $\rho = 0,362$ ,  $p = 0,049$ ), средней интенсивностью свечения нервных волокон в эпидермисе ( $\rho = 0,420$ ,  $p = 0,02$ ). Степень тяжести заболевания у больных псориазом прямо коррелировала также с суммарной интенсивностью свечения нервных волокон в дерме ( $\rho = 0,364$ ,  $p = 0,048$ ) и с суммарной интенсивностью свечения нервных волокон в препарате кожи ( $\rho = 0,411$ ,  $p = 0,024$ ).

Также выявлена прямая корреляционная связь между степенью выраженности зуда у больных псориазом и уровнем экспрессии эпидермального фактора роста амфирегулина в коже ( $\rho = 0,508$ ,  $p = 0,004$ ), уровнем экспрессии нейротрофина фактора роста нервов в коже ( $\rho = 0,640$ ,  $p = 0,0001$ ), количеством и длиной нервных волокон в эпидермисе ( $\rho = 0,660$ ,  $p = 0,00007$ ;  $\rho = 0,557$ ,  $p = 0,001$  соответственно).

Выраженность экспрессии амфирегулина в эпидермисе больных псориазом прямо коррелировала со средней длиной нервных волокон в дерме ( $\rho = 0,539$ ,  $p = 0,002$ ), в эпидермисе ( $\rho = 0,473$ ,  $p = 0,008$ ) и в препарате кожи ( $\rho = 0,375$ ,  $p = 0,04$ ), а также со средней интенсивностью свечения нервных волокон в эпидермисе ( $\rho = 0,414$ ,  $p = 0,023$ ), на границе эпидермиса и дермы ( $\rho = 0,421$ ,  $p = 0,02$ ) и в препарате кожи ( $\rho = 0,369$ ,  $p = 0,044$ ). Обнаружена прямая корреляционная связь между экспрессией амфирегулина в коже больных псориазом и сум-

Таблица 2

Количество и средняя длина нервных волокон в препаратах кожи больных псориазом

Показатель	Больные псориазом (n = 30)		Контроль (n = 25)
	до лечения	после лечения	
Количество нервных волокон:			
в эпидермисе	9,27 ± 1,10*	5,30 ± 0,62**	1,0 ± 0,55
на границе эпидермиса и дермы	13,10 ± 1,43*	11,60 ± 1,05	6,80 ± 2,17
в дерме	13,07 ± 0,81	10,17 ± 0,75**	13,60 ± 3,84
в препарате кожи	34,57 ± 2,16*	27,17 ± 1,87**	21,40 ± 5,90
Средняя длина нервных волокон, нм:			
в эпидермисе	28,76 ± 2,88*	21,19 ± 1,97**	9,07 ± 4,53
на границе эпидермиса и дермы	30,76 ± 2,82	25,10 ± 1,92	20,86 ± 4,69
в дерме	28,03 ± 2,40	25,57 ± 2,08	21,77 ± 2,31
в препарате кожи	30,45 ± 2,53	24,42 ± 1,73	23,31 ± 1,63

Примечание. \* — статистически значимое отличие от контрольной группы ( $p < 0,05$ ); \*\* — статистически значимое отличие от показателя до лечения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3 Средняя и суммарная интенсивность свечения нервных волокон в коже больных псориазом

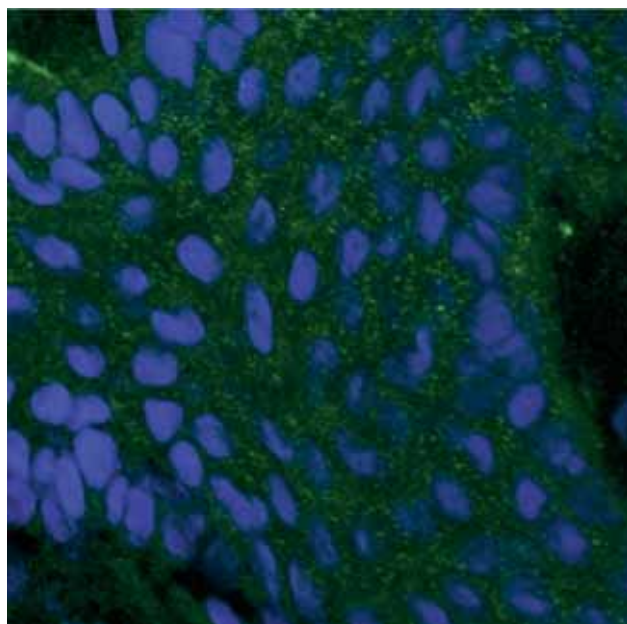
Показатель	Больные псориазом (n = 30)		Контроль (n = 25)
	до лечения	после лечения	
Средняя интенсивность свечения нервных волокон:			
в эпидермисе	1080 ± 31,39*	977,7 ± 55,02	548,1 ± 220,1
на границе эпидермиса и дермы	1176 ± 25,92	1140 ± 26,76	1146 ± 163,0
в дерме	1255 ± 33,62	1199 ± 20,42	1267 ± 84,54
в препарате кожи	1173 ± 27,0	1122 ± 21,13	1233 ± 75,79
Суммарная интенсивность свечения нервных волокон:			
в эпидермисе	64 224 ± 7909*	51 033 ± 5201	22 624 ± 10 523
на границе эпидермиса и дермы	73 998 ± 8521	76 271 ± 20 085	56 117 ± 14 495
в дерме	70 674 ± 8906	59 701 ± 5312	51 858 ± 5407
в препарате кожи	71 580 ± 7724	57 599 ± 3998	55 248 ± 3466

Примечание. \* — статистически значимое отличие от контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

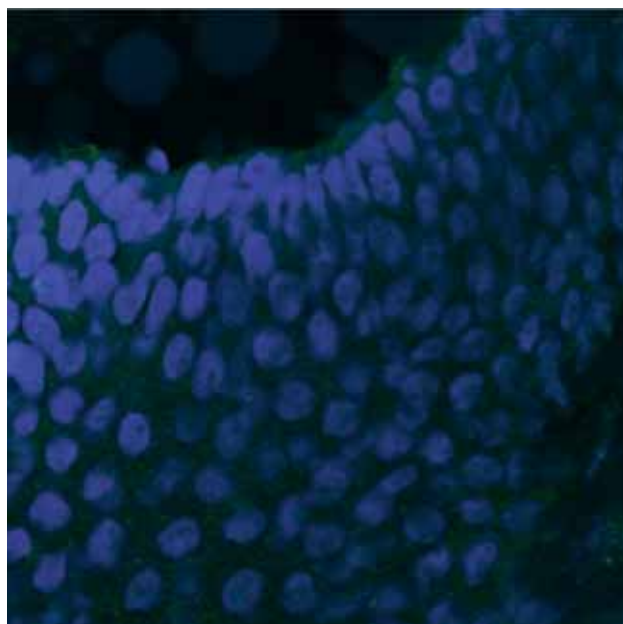
марной интенсивностью свечения нервных волокон в препарате кожи ( $\rho = 0,396$ ,  $p = 0,044$ ).

У больных псориазом была также выявлена прямая корреляционная связь между выраженностью экспрессии фактора роста нервов и количеством нерв-

ных волокон в эпидермисе ( $\rho = 0,413$ ,  $p = 0,023$ ), средней длиной нервных волокон в эпидермисе ( $\rho = 0,379$ ,  $p = 0,039$ ), средней длиной нервных волокон в препарате кожи ( $\rho = 0,409$ ,  $p = 0,025$ ). Выраженность экспрессии фактора роста нервов прямо коррелировала

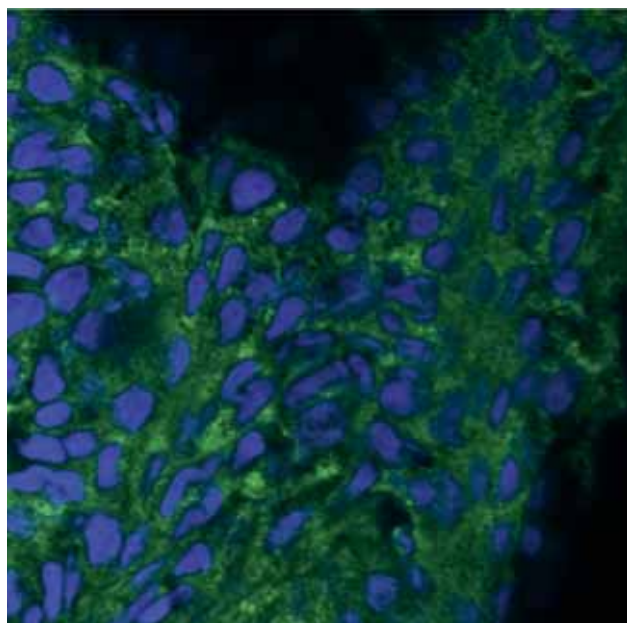


а

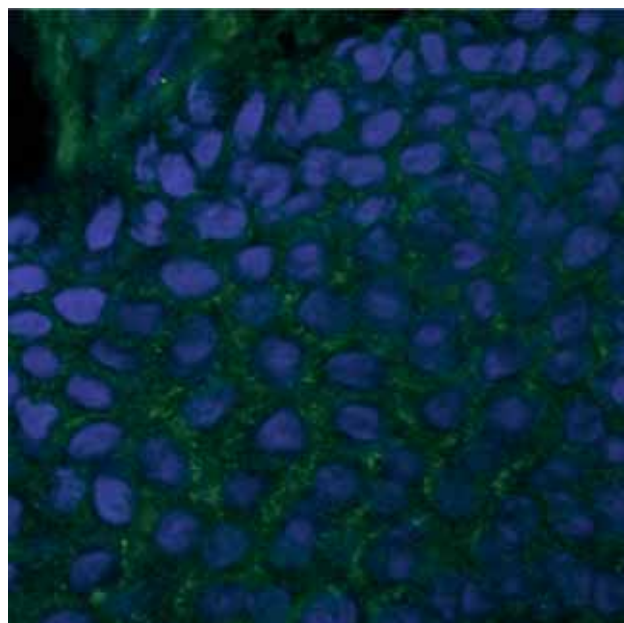


б

Рис. 2. Экспрессия амфирегулина (зеленое свечение) в эпидермисе больного обыкновенным псориазом до лечения (а), отсутствие экспрессии амфирегулина после ПУВА-терапии (б). Реакция непрямой иммунофлюоресценции,  $\times 600$

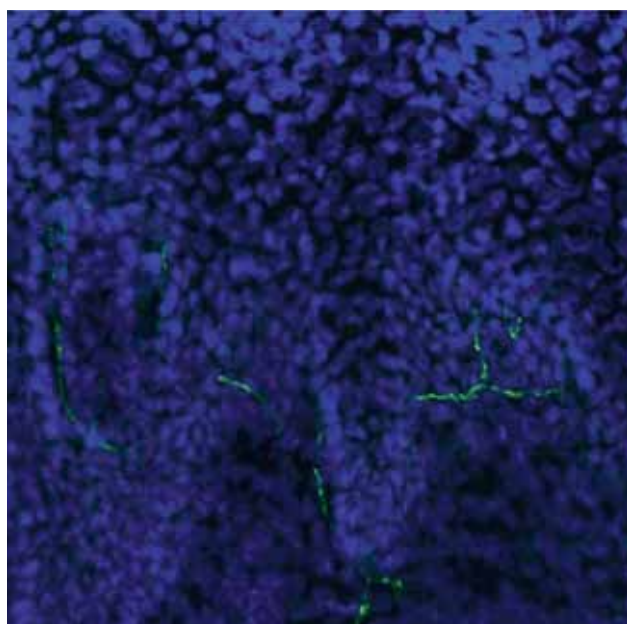


*а*

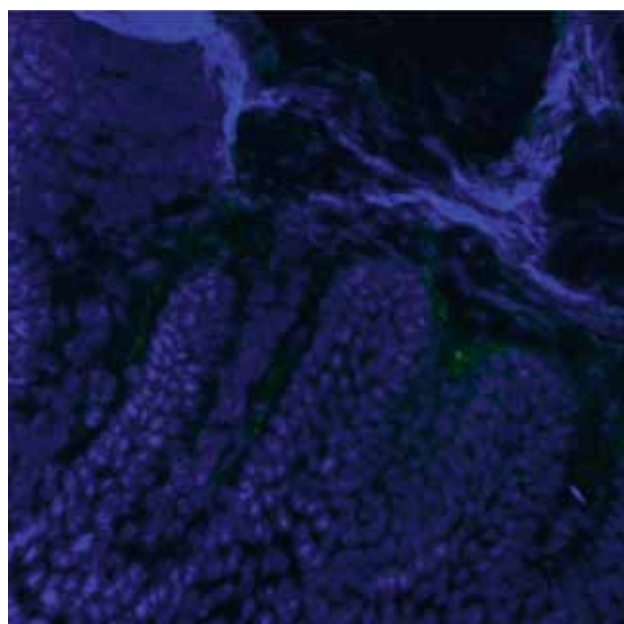


*б*

Рис. 3. Экспрессия фактора роста нервов (зеленое свечение) в эпидермисе больного обыкновенным псориазом: выраженная до лечения (*а*) и слабовыраженная после ПУВА-терапии (*б*). Реакция непрямого иммунофлюоресценции, × 600



*а*



*б*

Рис. 4. Нервные волокна (зеленое свечение) в эпидермисе больного обыкновенным псориазом (*а*) до лечения; отсутствие нервных волокон в эпидермисе после ПУВА-терапии (*б*). Реакция непрямого иммунофлюоресценции, × 200

также со средней интенсивностью свечения нервных волокон в эпидермисе больных псориазом ( $\rho = 0,390$ ,  $p = 0,033$ ), с суммарной интенсивностью свечения нервных волокон в эпидермисе ( $\rho = 0,410$ ,  $p = 0,024$ ), на границе эпидермиса и дермы ( $\rho = 0,400$ ,  $p = 0,028$ ) и в препарате кожи ( $\rho = 0,373$ ,  $p = 0,042$ ).

### Обсуждение

Выявлено, что интенсивность зуда у больных псориазом находится в прямой корреляционной связи с количеством и средней длиной нервных волокон в эпидермисе, уровнем экспрессии в коже фактора роста нервов и амфирегулина.

После курса ПУВА-терапии у больных псориазом статистически значимо уменьшается степень выраженности зуда, количество и средняя длина нервных волокон в эпидермисе, экспрессия фактора роста нервов и амфирегулина в коже больных.

Полученные результаты свидетельствуют о способности ПУВА-терапии не только приводить к регрессу высыпаний у больных псориазом, но и уменьшать степень выраженности зуда.

Обнаружено, что у больных псориазом повышены количество, средняя длина, средняя и суммарная интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе. Выявленная прямая корреляционная связь степени выраженности зуда с количеством и средней длиной нервных волокон в эпидермисе больных псориазом указывает на значение выраженности иннервации эпидермиса в развитии зуда при псориазе.

Это подтверждается уменьшением количества и средней длины нервных волокон в эпидермисе больных псориазом после курса ПУВА-терапии.

Причиной повышения иннервации эпидермиса может быть продукция белков, способствующих росту нервных волокон. Нами обнаружен повышенный уровень экспрессии в эпидермисе больных псориазом нейротрофина фактора роста нервов и эпидермально-

го фактора роста амфирегулина. Выявленная прямая корреляционная связь между экспрессией фактора роста нервов в эпидермисе и количеством, средней длиной, средней и суммарной интенсивностью свечения нервных волокон в эпидермисе указывает на значение фактора роста нервов в разрастании нервных волокон у больных псориазом. Продемонстрирована роль амфирегулина в разрастании нервных волокон в эпидермисе больных псориазом. Об этом свидетельствует выявленная прямая корреляционная связь между выраженностью экспрессии амфирегулина в эпидермисе и средней длиной, средней и суммарной интенсивностью свечения нервных волокон в эпидермисе больных псориазом.

Значение фактора роста нервов и амфирегулина в развитии у больных псориазом зуда, ассоциированного с повышением иннервации эпидермиса, подтверждается также выявлением прямой корреляционной связи между степенью выраженности зуда и уровнем экспрессии этих белков в коже, а также уменьшением под влиянием ПУВА-терапии не только степени выраженности зуда и иннервации эпидермиса, но и экспрессии фактора роста нервов и амфирегулина в коже больных. Данных о влиянии фактора редукции нервов семафорина-3А на выраженность иннервации кожи больных псориазом выявлено не было.

### Заключение

Таким образом, ПУВА-терапия приводит к снижению выраженности зуда у больных псориазом за счет уменьшения иннервации эпидермиса. Уменьшение выраженности иннервации эпидермиса у больных псориазом происходит в результате снижения под влиянием ПУВА-терапии экспрессии в эпидермисе белков, способствующих росту нервных волокон, — нейротрофина фактора роста нервов и эпидермального фактора роста амфирегулина. ■

## Литература

- Yosipovitch G., Goon A., Wee J. et al. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 969—973.
- Szepietowski J.C., Reich A., Wiśnicka B. Itching in patients suffering from psoriasis. *Acta Derm Venereol Croat* 2002; 10 (4): 221—226.
- Reich A., Szepietowski J.C., Wiśnicka B., Pacan P. Does stress influence itching in psoriatic patients? *Dermatol Psychosom* 2003; 4: 151—155.
- Reich A., Orda A., Wiśnicka B., Szepietowski J.C. Plasma neuropeptides and perception of pruritus in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 299—304.
- Sampongna F., Gisondi P., Melchi C.F. et al. Prevalence of symptoms by patients with different clinical types of psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 151: 594—599.
- Chang S.-E., Han S.-S., Jung H.-J., Choi J.-H. Neuropeptides and their receptors in psoriatic skin in relation to pruritus. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1272—1277.
- Amatya B., Wennersten G., Nordlind K. Patients' perspective of pruritus in chronic plaque psoriasis: a questionnaire-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 822—826.
- Bilac C., Ermertan A.T., Bilac D.B. et al. The relationship between symptoms and patient characteristics among psoriasis patients. *Ind J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75: 551.
- Prignano F., Ricceri F., Pescitelli L., Lotti T. Itch in psoriasis: epidemiology, clinical aspects and treatment options. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2009; 2: 9—13.
- Ikoma A., Steinhoff M., Ständer S. et al. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7 (7): 535—547.
- Gariyban L., Rheingold C.G., Lerner E.A. Understanding the pathophysiology of itch. *Dermatol Ther* 2013; 26 (2): 84—91.
- Shepherd A.J., Downing J.E., Miyan J.A. Without nerves, immunology remains incomplete — in vivo veritas. *Immunology* 2005; 116: 145—163.
- Raap U., Kapp A. Neuroimmunological findings in allergic skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 419—424.
- Buddenkotte J., Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy* 2010; 65: 805—821.
- Eedy D.J., Johnston C.F., Shaw C., Buchanan K.D. Neuropeptides in psoriasis: an immunocytochemical and radioimmunoassay study. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 434—438.



16. Naukkarinen A., Harvima I., Paukkonen K. et al. Immunohistochemical analysis of sensory nerves and neuropeptides, and their contacts with mast cells in developing and mature psoriatic lesions. *Arch Dermatol Res* 1993; 285: 341—346.
17. Gliński W., Brodecka H., Glińska-Ferenz M., Kowalski D. Neuropeptides in psoriasis: possible role of beta-endorphin in the pathomechanism of the disease. *Int J Dermatol* 1994; 33: 356—360.
18. Al'Abadie M.S., Senior H.J., Bleehen S.S., Gawkrödger D.J. Neuropeptides and general neuronal marker in psoriasis — an immunohistochemical study. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 384—389.
19. Chan J., Smoller B.R., Raychaudhuri S.P. et al. Intraepidermal nerve fiber expression of calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal peptide and substance P in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 611—616.
20. Jiang W.-Y., Raychaudhuri S.P., Farber E.M. Double-labelled immunofluorescence study of cutaneous nerves in psoriasis. *Int J Dermatol* 1998; 37: 572—574.
21. Staniek V., Doutremepuich J., Schmitt D. et al. Expression of substance P receptors in normal and psoriatic skin. *Pathobiology* 1999; 67: 51—54.
22. He Y., Ding G., Wang X. et al. Calcitonin gene-related peptide in Langerhans cells in psoriatic plaque lesions. *Chin Med J* 2000; 113: 747—751.
23. Saraceno R., Kleyn C.E., Terenghi G., Griffiths C.E. The role of neuropeptides in psoriasis. *Br J Dermatol* 2006; 155: 876—882.
24. Ikoma A., Rukwied R., Ständer S. et al. Neuronal sensitization for histamine-induced itch in lesional skin of patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1455—1458.
25. Ikoma A., Handwerker H., Miyachi Y., Schmelz M. Electrically evoked itch in humans. *Pain* 2005; 113: 148—154.
26. van Laarhoven A.I., Kraaijaat F.W., Wilder-Smith O.H. et al. Sensitivity to itch and pain in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis. *Exp Dermatol* 2013; 22: 530—534.
27. Han L., Dong X. Itch mechanisms and circuits. *Annu Rev Biophys* 2014; 43: 331—355.
28. Tominaga M., Takamori K. An update on peripheral mechanisms and treatments of itch. *Biol Pharm Bull* 2013; 36 (8): 1241—1247.
29. Crowley C., Spencer S.D., Nishimura M.C. et al. Mice lacking nerve growth factor display perinatal loss of sensory and sympathetic neurons yet develop basal forebrain cholinergic neurons. *Cell* 1994; 76 (6): 1001—1011.
30. Albers K.M., Wright D.E., Davis B.M. Overexpression of nerve growth factor in epidermis of transgenic mice causes hypertrophy of the peripheral nervous system. *J Neurosci* 1994; 14, 1422—1432.
31. Kimura H., Schubert D. Schwannoma-derived growth factor promotes the neuronal differentiation and survival of PC12 cells. *J Cell Biol* 1992; 116 (3): 777—783.
32. Nilsson A., Kanje M. Amphiregulin acts as an autocrine survival factor for adult sensory neurons. *Neuroreport* 2005; 16 (3): 213—218.
33. Dontchev V.D., Letourneau P.C. Nerve growth factor and semaphorin 3A signaling pathways interact in regulating sensory neuronal growth cone motility. *J Neurosci* 2002; 22 (15): 6659—6669.
34. Tominaga M., Kamo A., Tengara S. et al. In vitro model for penetration of sensory nerve fibres on a Matrigel basement membrane: implications for possible application to intractable pruritus. *Br J Dermatol*. 2009; 161 (5): 1028—1037.
35. Jekler J., Larkö O. UVB phototherapy of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 697—705.
36. Jekler J., Larkö O. UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: A paired comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 49—53.
37. von Kobyletzki G., Pieck C., Hoffmann K. et al. Medium-dose UVA1 cold-light phototherapy in the treatment of severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41 (6): 931—937.
38. Krutmann J., Diepgen T.L., Luger T.A. et al. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38 (4): 589—593.
39. Reynolds N.J., Franklin V., Gray J.C. et al. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357 (9273): 2012—2016.
40. Clayton T.H., Clark S.M., Turner D., Goulden V. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32 (1): 28—33.
41. Karvonen J., Hannuksela M. Long term results of topical trioxsalen PUVA in lichen planus and nodular prurigo. *Acta Derm Venereol Suppl [Stockh]*. 1985; 120: 53—55.
42. Vaatainen N., Hannuksela M., Karvonen J. Local photochemotherapy in nodular prurigo. *Acta Derm Venereol*. 1979; 59: 544—547.
43. Gambichler T., Hyun J., Sommer A. et al. A randomised controlled trial on photo(chemo)therapy of subacute prurigo. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 348—353.
44. Pothiwala S.Z., Baldwin B.T., Cherpelis B.S. et al. The role of phototherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 764—772.
45. Kaptanoglu A.F., Oskay T. Ultraviolet B treatment for pruritus in Hodgkin's lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 489—490.
46. Baldo A., Sammarco E., Plaitano R. et al. Narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy for pruritus in polycythaemia vera. *Br J Dermatol*. 2002; 147: 979—981.
47. Lim H.W., Vallurupalli S., Meola T. et al. UVB phototherapy is an effective treatment for pruritus in patients infected with HIV. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 37: 414—417.
48. Gilchrist B.A., Rowe J.W., Brown R.S. et al. Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. Long-term results and possible mechanism of action. *Ann Intern Med* 1979; 91: 17—21.
49. Kamo A., Tominaga M., Tengara S. et al. Inhibitory effects of UV-based therapy on dry skin-inducible nerve growth in acetone-treated mice. *J Dermatol Sci* 2011; 62 (2): 91—97.
50. Tominaga M., Tengara S., Kamo A. et al. Psoralen-ultraviolet A therapy alters epidermal Sema3A and NGF levels and modulates epidermal innervation in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 40—46.
51. Wallengren J., Sundler F. Phototherapy reduces the number of epidermal and CGRP-positive dermal nerve fibres. *Acta Derm Venereol* 2004; 84 (2): 111—115.
52. Chen X., Yang M., Cheng Y. et al. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Oct 23;10:CD009481.
53. Racz E., Prens E.P. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatol Clin* 2015; 33: 79—89.
54. Katunina O.R., Chikin V.V., Znamenskaya L.F., Inoyatova L.A. Role of neuromediators in the development of skin irritation in patients with atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2013; 5: 91—101. [Катунина О.Р., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Иноятова Л.А. Роль нейромедиаторов в развитии воспаления в коже больных atopическим дерматитом. *Вестн дерматол венерол* 2013; (5): 91—101.]

## об авторах:

В.В. Чикин — к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

М.Б. Жилова — к.м.н., зав. отделением физиотерапии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

В.А. Смольяникова — д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

М.А. Нефедова — врач-дерматовенеролог ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье