

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ЧИКИН ВАДИМ ВИКТОРОВИЧ

**РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДОВ И ФАКТОРОВ РОСТА В ПАТОГЕНЕЗЕ
ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

член-корреспондент РАН

доктор медицинских наук, профессор

А.А. Кубанов

Москва 2016

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Атопический дерматит и обыкновенный псориаз: эпидемиология, особенности патогенеза, клинических проявлений и лечения больных.....	15
1.2. Роль нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, в развитии воспалительной реакции в коже и формировании зуда.....	23
1.3. Значение периферических нервных волокон кожи в развитии воспалительной реакции и зуда в коже больных атопическим дерматитом и псориазом.....	27
1.4. Роль факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин, фактор редукции нервов семафорин-3А) в формировании воспалительной реакции в коже, их влияние на выраженность иннервации кожи.....	35
1.5. Уровень содержания нейропептидов и факторов роста в крови больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом.....	41
1.6. Продукция нейропептидов (субстанция Р и пептид, связанный с геном кальцитонина) и факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин и фактор редукции нервов семафорин-3А) в коже больных атопическим дерматитом и псориазом.....	43
1.7. Возможности медикаментозной и физиотерапевтической коррекции провоспалительных и пруритогенных эффектов нейропептидов и факторов роста, воздействия на периферическую нервную систему кожи: данные экспериментальных и клинических исследований.....	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	55
2.1. Оценка степени тяжести заболевания у больных атопическим дерматитом (SCORAD), определение интенсивности зуда с помощью визуальной аналоговой шкалы	55
2.2. Лечение больных атопическим дерматитом методом узкополосной средневолновой фототерапии с длиной волны 311 нм или 0,1% мазью такролимуса наружно	57

2.3.	Оценка степени тяжести заболевания у больных обыкновенным псориазом (PASI), определение интенсивности зуда с помощью визуальной аналоговой шкалы.....	59
2.4.	Лечение больных обыкновенным псориазом методом ПУВА-терапии.....	61
2.5.	Исследования уровня содержания нейропептидов (субстанция Р и пептид, связанный с геном кальцитонина) и факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин и фактор редукции нервов семафорин-3А) в крови больных atopическим дерматитом и обыкновенным псориазом методом ИФА.....	63
2.6.	Исследования экспрессии нейропептидов (субстанция Р и пептид, связанный с геном кальцитонина), факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин и фактор редукции нервов семафорин-3А) и маркера нервных волокон белка PGP9.5 для определения выраженности иннервации в коже больных atopическим дерматитом и псориазом иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции.....	66
2.7.	Количественное определение уровня экспрессии факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин и фактор редукции нервов семафорин-3А) и маркера нервных волокон белка PGP9.5 в коже больных atopическим дерматитом и обыкновенным псориазом методом непрямой иммунофлюоресценции.....	71
2.8.	Методы статистической обработки данных.....	72
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....		73
3.1.	Клиническая характеристика больных atopическим дерматитом.....	73
3.2.	Клиническая характеристика больных обыкновенным псориазом.....	75
3.3.	Результаты изучения уровня содержания нейропептидов (субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина) и факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин и фактор редукции нервов семафорин-3А) в сыворотке крови больных atopическим дерматитом и обыкновенным псориазом методом ИФА.....	78
3.4.	Результаты оценки экспрессии нейропептидов (субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина) и факторов роста (фактор роста нервов,	

амфирегулин и фактор редукции нервов семафорин-3А) в коже больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции.....	80
3.5. Результаты количественного определения уровня экспрессии факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин и фактор редукции нервов семафорин-3А) в коже больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом методом непрямой иммунофлюоресценции.....	94
3.6. Результаты оценки выраженности иннервации кожи, определенной по экспрессии маркера нервных волокон белка PGP9.5, у больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции.....	95
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ОБЫКНОВЕННЫМ ПСОРИАЗОМ ОТ УРОВНЯ ПРОДУКЦИИ В КРОВИ И ЭКСПРЕССИИ В КОЖЕ НЕЙРОПЕПТИДОВ СУБСТАНЦИИ P И ПЕПТИДА, СВЯЗАННОГО С ГЕНОМ КАЛЬЦИТОНИНА) И ФАКТОРОВ РОСТА (НЕЙРОТРОФИНА ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ, ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА АМФИРЕГУЛИНА И ФАКТОРА РЕДУКЦИИ НЕРВОВ СЕМАФОРИНА-3А).....	
	103
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ДИНАМИКИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И СОДЕРЖАНИЯ НЕЙРОПЕПТИДОВ (СУБСТАНЦИИ P, ПЕПТИДА, СВЯЗАННОГО С ГЕНОМ КАЛЬЦИТОНИНА), БЕЛКОВ – ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ, АМФИРЕГУЛИНА И СЕМАФОРИНА-3А В КРОВИ И КОЖЕ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ФОТОТЕРАПИИ – УЗКОПОЛОСНОЙ СРЕДНЕВОЛНОВОЙ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ ТЕРАПИИ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 311 НМ ИЛИ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ 0,1% МАЗЬЮ ТАКРОЛИМУСА И БОЛЬНЫХ ОБЫКНОВЕННЫМ ПСОРИАЗОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПУВА-ТЕРАПИИ (ДЛИНА ВОЛНЫ 320–400 НМ) С ПЕРОРАЛЬНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ	

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА	106
5.1. Оценка динамики клинических показателей состояния больных атопическим дерматитом после курса узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм или наружной терапии 0,1% мазью такролимуса и обыкновенным псориазом после курса ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора.....	106
5.2. Оценка динамики уровня содержания нейропептидов и факторов роста в крови больных атопическим дерматитом после курса узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм или наружной терапии 0,1% мазью такролимуса и обыкновенным псориазом после курса ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора.....	110
5.3. Оценка динамики экспрессии нейропептидов, факторов роста в коже больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом после курса узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм или наружной терапии 0,1% мазью такролимуса и обыкновенным псориазом после курса ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора.....	116
5.4. Количественная оценка динамики уровня экспрессии нейропептидов, факторов роста в коже больных атопическим дерматитом после курса узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм или наружной терапии 0,1% мазью такролимуса и обыкновенным псориазом после курса ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора.....	121
5.5. Оценка изменений выраженности иннервации кожи больных атопическим дерматитом после курса узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм или наружной терапии 0,1% мазью такролимуса и обыкновенным псориазом после	

курса ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора.....	126
5.6. Динамика уровня экспрессии белков факторов роста в эпидермисе и показателей его иннервации у больных атопическим дерматитом в зависимости от степени эффективности терапии.....	132
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	141
ВЫВОДЫ.....	164
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	167
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	168
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	169

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Одними из наиболее распространенных заболеваний кожи, имеющих хроническое рецидивирующее течение, являются атопический дерматит и псориаз. Атопический дерматит – наследственный аллергический дерматоз с хроническим рецидивирующим течением, проявляющийся зудящей эритематозно-папулезной сыпью с явлениями лихенизации (Иванов О.Л., 2006). Зуд является одним из основных проявлений атопического дерматита и входит в число диагностических критериев заболевания. Считается, что в отсутствие зуда диагноз атопического дерматита сомнителен (Metz M., Wahn U., Gieler U. et al., 2013).

Атопический дерматит оказывает негативное влияние на физическое и психологическое состояние больных, в ряде случаев приводит к социальной дезадаптации больных (Самцов А.В. и соавт., 2012; Самсонов В.А. и соавт., 2000; Dalgard F., Lien L., Dalen I., 2007; Tessari G., Dalle Vedove C., Loschiavo C., 2009). Наиболее мучительным для больных проявлением атопического дерматита считается зуд (Weisshaar E., Diepgen T.L., Bruckner T. et al. 2008).

Согласно современным представлениям, в развитии воспаления в коже и формировании зуда у больных хроническими воспалительными дерматозами принимают участие цитокины и другие медиаторы воспаления, в том числе нейропептиды и белки факторы роста (Маркушева Л.И. и соавт., 1997; Свирцевская Е.В. и соавт., 2004; Свирцевская Е.В. и соавт., 2005; Виноградов А.И., 1991; Петров Р.В., 1987; Peters E.M., Ericson M.E., Hosoi J. et al., 2006). Нейропептиды – биологически активные вещества, имеющие в своей структуре от 2 до 50–60 аминокислотных остатков, образующиеся преимущественно в центральной или периферической нервной системе и регулирующие её функции. К нейропептидам относятся субстанция Р и пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), которые продуцируются в коже окончаниями чувствительных нервных с-волокон.

Субстанция P индуцирует продукцию интерлейкинов-(ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12, интерферона- γ тучными клетками, макрофагами, кератиноцитами и Т-лимфоцитами, способствует пролиферации Т-лимфоцитов и кератиноцитов (Shepherd A.J., Downing J.E., Miyan J.A., 2005; Lotti T., D'Erme A.M., Hercogová J., 2014). Пептид, связанный с геном кальцитонина, (CGRP) стимулирует пролиферацию кератиноцитов, способствует дегрануляции тучных клеток, миграции лейкоцитов и макрофагов в кожу, является хемоаттрактантом для лимфоцитов (Wallengren J., 1997; Ansel J.C., Armstrong C.A., Song I. et al., 1997; Mikami N., Matsushita H., Kato T. et al., 2011). Эффект субстанции P и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) проявляется развитием в коже воспаления с формированием эритемы и отека (Roggenkamp D., Köpnick S., Stäb F. et al., 2013; Steinhoff M., Ständer S., Seeliger S. et al., 2003). Эти нейропептиды принимают также участие в формировании зуда, развитие которого вызвано воздействием медиаторов зуда на окончания пруритоцептивных нервных волокон (Garibyan L., Rheingold C.G., Lerner E.A., 2013).

Чувствительность нервных окончаний к действию медиаторов зуда повышается при разрастании пруритоцептивных нервных волокон в коже (Ikoma A., Rukwied R., Ständer S. et al., 2003). К патологическому разрастанию нервных волокон приводит преобладание продукции белков, стимулирующих рост нервов, – нейротрофина фактора роста нервов и эпидермального фактора роста амфирегулина над продукцией белка, тормозящего их рост, – фактора редукции нервов семафорина-3А (Tominaga M., Takamori K., 2013).

Имеются отдельные работы, посвященные изучению участия нейропептидов и белков факторов роста, влияющих на разрастание нервных волокон, в патогенезе атопического дерматита. В коже больных атопическим дерматитом обнаруживалось повышение продукции субстанции P, пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), фактора роста нервов (Jarvikallio A, Harvima IT, Naukkarinen A, 2003; Dou Y.C., Hagströmer L., Emtestam L., Johansson O., 2006). Установлено снижение экспрессии семафорина-3А в коже больных атопическим дерматитом (Tominaga M, Ogawa H, Takamori K., 2008). Экспрессия

эпидермального фактора роста амфирегулина при атопическом дерматите была изучена в экспериментальных моделях (Tominaga M, Ozawa S, Ogawa H, Takamori K., 2007). Результаты исследований нервов кожи указывают на усиленную иннервацию дермы и эпидермиса у больных атопическим дерматитом (Tominaga M., Tengara S., Kamo A. et al., 2009; Hodeib A., El-Samad Z.A., Hanafy H. et al., 2010).

В экспериментах с использованием мышей обнаружена способность узкополосного средневолнового ультрафиолетового излучения с длиной волны 311 нм уменьшать рост нервных волокон (Kamo A., Tominaga M., Tengara S. et al., 2011). Предполагается, что воздействием на пруритоцептивные нервные волокна кожи обусловлен противозудный эффект фототерапии (Wallengren J., Sundler F., 2004). Уменьшение интенсивности зуда у больных атопическим дерматитом после курса фототерапии сопровождалось снижением числа нервных волокон в коже (Wallengren J, Sundler F., 2004; Tominaga M, Tengara S., Kamo A. et al., 2009).

Псориаз – это эритематозно-сквамозный дерматоз мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, которое характеризуется ускоренной пролиферацией кератиноцитов, нарушением кератинизации, воспалительной реакцией в дерме, изменениями в различных органах и системах (Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.В., 1999). В незначительном числе случаев высыпания у больных псориазом могут сопровождаться зудом. Предполагается, что развитие зуда при псориазе связано с действием нейропептидов субстанции P и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) (Szepietowski J.C., Reich A., 2016). В то же время данные о содержании нейропептидов в коже больных псориазом противоречивы. Некоторые авторы обнаруживали в пораженной коже больных псориазом повышенное содержание субстанции P и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) (Chan J., Smoller B.R., Raychaudury S.P. et al., 1997; Fantini F., Magnoni C., Bracci-Laudiero L., Pincelli C., 1995). Однако в других исследованиях либо не выявляли различий содержания субстанции P в коже больных псориазом и у здоровых лиц, либо содержание субстанции P в коже больных псориазом было понижено (Anand A.,

Springall D.R., Blank M.A. et al., 1991; Chang S.E., Han S.S., Jung H.J. et al., 2007; Glinski W., Glinska-Ferenz M., Pierozynska-Dubowska M., 1991; El-Nour H., Santos A., Nordin M. et al., 2009). В эпидермисе больных псориазом выявлен повышенный уровень продукции фактора роста нервов и пониженный уровень – семафорина-3А (Pincelli C., 2000; Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K., 2004; Kou K., Nakamura F., Aihara M. et al., 2012). Экспрессия эпидермального фактора роста амфирегулина при псориазе изучалась только в экспериментальных моделях (Bhagavathula N., Nerusu K.C., Fisher G.J. et al., 2005).

К настоящему времени исследований с использованием комплексного подхода к изучению роли нейропептидов и факторов роста, принимающих участие в формировании воспаления и зуда, в патогенезе атопического дерматита и псориаза не проводилось. В этой связи представляется актуальным изучение роли нейропептидов – субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), нейротрофина фактора роста нервов, эпидермального фактора роста амфирегулина, фактора редукции нервов семафорина-3А в развитии воспаления и зуда у больных атопическим дерматитом и псориазом. Учитывая возможность терапевтического воздействия на уровень продукции нейропептидов и факторов роста в коже и определяемую ими выраженность иннервации кожи, данные об участии нейропептидов и факторов роста в развитии воспаления и зуда позволят разработать подходы к терапии больных атопическим дерматитом с учетом тяжести заболевания и интенсивности зуда.

Цель исследования: изучить роль нейропептидов и факторов роста в развитии воспалительной реакции в коже и формировании зуда у больных атопическим дерматитом и псориазом и разработать подходы к выбору терапии с учетом клинических особенностей заболевания.

Задачи исследования:

1. Оценить степень тяжести клинических проявлений у больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом с помощью клинических индексов оценки тяжести заболевания.

2. Определить концентрацию нейропептидов – субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) и белков – амфирегулина, фактора роста нервов и семафорина-3А в сыворотке крови больных atopическим дерматитом и обыкновенным псориазом методом ИФА.
3. Определить экспрессию нейропептидов – субстанции Р и ее рецептора Tac1R, пептида, связанного с геном кальцитонина, CGRP и его рецептора CGRP-R, белков – фактора роста нервов и его рецептора TrkA, амфирегулина, семафорина-3А в эпидермисе больных atopическим дерматитом и обыкновенным псориазом иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции с применением конфокальной микроскопии *ex vivo*.
4. Изучить у больных atopическим дерматитом и обыкновенным псориазом выраженность иннервации эпидермиса с помощью выявления экспрессии маркера нервных волокон белка PGP9.5 иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции с применением конфокальной микроскопии *ex vivo*.
5. Изучить корреляционную связь между степенью выраженности клинических проявлений, интенсивностью зуда у больных atopическим дерматитом и обыкновенным псориазом и уровнем продукции в крови и экспрессии в эпидермисе нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), нейротрофина фактора роста нервов, эпидермального фактора роста амфирегулина и фактора редукции нервов семафорина-3А.
6. Оценить влияние узкополосной средневолновой ультрафиолетовой фототерапии с длиной волны 311 нм, проводимой больным atopическим дерматитом, и ПУВА-терапии больных обыкновенным псориазом на степень тяжести клинических проявлений заболевания, интенсивность зуда, содержание нейропептидов (субстанции Р, пептида, связанного с геном кальцитонина), белков – фактора роста нервов, амфирегулина и семафорина-3А в крови и эпидермисе больных atopическим дерматитом и

псориазом и обосновать выбор методов терапии больных атопическим дерматитом с учетом клинических особенностей заболевания.

Научная новизна

Впервые у больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом изучена связь между уровнем содержания нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), нейротрофина фактора роста нервов, эпидермального фактора роста амфирегулина и фактора редукции нервов в крови и степенью тяжести атопического дерматита и псориаза.

Впервые изучена связь между экспрессией нейротрофина фактора роста нервов, эпидермального фактора роста амфирегулина и фактора редукции нервов семафорина-3А в коже больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом, степенью тяжести атопического дерматита и псориаза и интенсивностью зуда у больных.

Установлено, что в патогенезе атопического дерматита и обыкновенного псориаза принимают участие факторы роста, участвующие в регуляции выраженности иннервации кожи. Выявлен повышенный уровень экспрессии фактора роста нервов и пониженный уровень экспрессии семафорина-3А в эпидермисе больных атопическим дерматитом, что ассоциируется с повышением степени тяжести заболевания и увеличением интенсивности зуда. Обнаружено, что у больных обыкновенным псориазом повышен уровень экспрессии фактора роста нервов и амфирегулина в эпидермисе, что способствует увеличению степени тяжести заболевания и интенсивности зуда.

Практическая значимость

Разработаны подходы к выбору терапии больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести с учетом интенсивности зуда, согласно которым больным атопическим дерматитом с выраженным зудом рекомендуется назначение узкополосной (311 нм) фототерапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Нарушения экспрессии фактора роста нервов, амфирегулина и семафорина-3А в эпидермисе приводят к прорастанию нервных волокон в эпидермис, повышенная выраженность иннервации которого приводит к увеличению интенсивности зуда у больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом.

2. Терапия, приводящая к нормализации уровня экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и семафорина-3А, а также уменьшению выраженности иннервации эпидермиса, способствует уменьшению степени тяжести поражения кожи и снижению интенсивности зуда у больных атопическим дерматитом.

3. Терапия, нацеленная на нормализацию уровня экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и амфирегулина, а также на уменьшение выраженности иннервации эпидермиса, способствует уменьшению степени тяжести поражения кожи и снижению интенсивности зуда у больных обыкновенным псориазом.

Внедрение результатов диссертации в практику

Разработанные подходы к выбору терапии больных атопическим дерматитом, сопровождающимся интенсивным зудом, внедрены в практическую деятельность ГАУЗ АО «Архангельский клинический кожно-венерологический диспансер» и ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края.

Результаты исследования внедрены в программу обучения студентов и ординаторов, обучающихся по специальности «дерматовенерология», на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Апробация работы

Результаты исследования доложены на XIII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Казань, 17–20 сентября 2013 г.), XIV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 24–27 июня 2014 г.), XV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 23–25 июня 2015 г.), 13-м весеннем симпозиуме Европейской Академии дерматовенерологии и венерологии (Афины, Греция, 19–22 мая 2016 г.), .), 25-ом Конгрессе Европейской Академии дерматовенерологии и венерологии (Вена, Австрия, 28 сентября–2 октября 2016 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 18 научных работ, из них в рецензируемых научных изданиях – 11.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором проведен анализ российских и зарубежных источников литературы по теме исследования, по результатам которого подготовлен аналитический обзор. Проведено обследование и лечение больных атопическим дерматитом методом узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм и больных обыкновенным псориазом методом ПУВА-терапии. Проанализированы и систематизированы результаты клинического обследования больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом, результаты лабораторных исследований сыворотки крови методом ИФА и биоптатов кожи иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции. Сформулированы выводы, научная новизна и практическая значимость проведенных исследований.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Атопический дерматит и обыкновенный псориаз: эпидемиология, особенности патогенеза, клинических проявлений и лечения больных

Среди хронических воспалительных заболеваний кожи наиболее распространенными являются атопический дерматит и псориаз. Оценивается, что распространенность атопического дерматита в мире составляет 10–20%, а псориаза – 1–3% (Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E., Ashcroft D.M, 2013; Deckers I.A., McLean S., Linssen S. et al., 2012). В соответствии с данными Федерального статистического наблюдения распространенность атопического дерматита в Российской Федерации в 2014 году составила 443,3 случая на 100000 всего населения. Заболеваемость атопическим дерматитом в Российской Федерации в 2014 году составила 230,2 случая на 100000 всего населения. Распространенность псориаза в Российской Федерации согласно данным Федерального статистического наблюдения в 2014 году составила 219,2 случаев на 100000 населения. Заболеваемость псориазом в Российской Федерации в 2014 году составила 64,7 случаев на 100000 населения. Несмотря на высокую распространенность этих заболеваний среди населения, из-за различия иммунных реакций, лежащих в основе их патогенеза, одновременно у одного человека они наблюдаются редко (Henseler T., Christophers E., 1995; Eyerich S., Onken A.T., Weidinger S. et al., 2011). По данным Т. Henseler и Е. Christophers (1995) распространенность атопического дерматита среди больных псориазом в 25 раз ниже, чем в общей популяции (Henseler T., Christophers E., 1995).

Атопический дерматит и псориаз характеризуются хроническим рецидивирующим течением, однако их типичные проявления различаются. Для взрослых больных атопическим дерматитом характерна локализация высыпаний на сгибательной поверхности локтевых и подколенных суставов и на лице. К основным клиническим проявлениям атопического дерматита относится зуд, который является одним из диагностических критериев этого хронического воспалительного заболевания кожи (Hanifin J.M., Rajka G., 1980). Считается, что в

отсутствии зуда диагноз атопического дерматита сомнителен (Metz M., Wahn U., Gieler U. et al., 2013). Расчесывание, вызываемое зудом, у больных атопическим дерматитом не облегчает зуд, но приводит к формированию цикла зуд-расчесывание-зуд, когда интенсивное расчесывание ухудшает состояние кожи больных атопическим дерматитом и способствует развитию воспалительной реакции (Weishaar E., Diepgen T.L., Bruckner T. et al., 2008).

У больных обыкновенным псориазом высыпания локализуются преимущественно на разгибательной поверхности локтевых и подколенных суставов, на волосистой части головы, в пояснично-крестцовой области. Хотя псориаз не относится к зудящим дерматозам, зуд отмечают до 70–90% больных (Chang S.-E., Han S.-S., Jung H.-J., Choi J.-H., 2007; Gupta M.A., Gupta A.K., Kirkby S. et al., 1988; Reich A., Orda A., Wiśnicka B., Szepietowski J.C., 2007; Reich A., Szepietowski J.C., Wiśnicka B., Pacan P., 2003). До 30% больных псориазом указывают, что зуд носит генерализованный характер (Szepietowski J.C., Reich A., Wiśnicka B., 2002; Yosipovitch G., Goon A., Wee J. et al., 2000). Сравнительные исследования показывают, что выраженность зуда более значительна у больных атопическим дерматитом по сравнению с псориазом (O'Neill J.L., Chan Y.H., Rapp S.R., Yosipovitch G., 2011).

До 30% больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом страдают заболеванием средней или тяжелой степени тяжести, когда высыпания распространяются за пределы излюбленной локализации вплоть до развития эритродермии, усиливается зуд. Для определения степени тяжести атопического дерматита и обыкновенного псориаза были разработаны индексы SCORAD и PASI.

Индекс SCORAD представляет собой метод балльной оценки тяжести атопического дерматита. Индекс SCORAD состоит из трех разделов: распространенность (площадь) поражения кожи, интенсивность поражения кожи (степень выраженности объективных признаков), субъективные симптомы. Интенсивность поражения кожи оценивается врачом по 6 клиническим признакам: эритема, отек, мокнутие/корки, эскориации, лихенификация в очагах

поражения, сухость кожи вне очагов поражения и участков лихенификации. Пациентом оценивается интенсивность субъективных признаков атопического дерматита – зуда и нарушений сна. Согласно рекомендациям европейской академии дерматовенерологии атопический дерматит считают легким, если индекс SCORAD составляет менее 20, средней тяжести – если от 20 до 40, тяжелым – более 40 (Ring J., Alomar A., Bieber T. et al., 2012).

Индекс площади и тяжести псориатических поражений (PASI) учитывает 3 основных параметра: площадь области тела в процентах к общей площади поверхности тела; распространенность поражения в определенной области, степень псориатических изменений кожи (эритема, инфильтрация, шелушение). Псориаз считают легким, если индекс PASI составляет более 0 до 10, средней тяжести – 10–20, тяжелым – более 20 (Berth-Jones J., Grotzinger K., Rainville C. et al., 2006).

Зуд – как неприятное ощущение, которое вызывает желание расчесываться. Он может сопровождать психические и неврологические заболевания, болезни внутренних органов, но чаще всего является одним из симптомов различных дерматозов (Ikoma A., Steinhoff M., Ständer S. et al., 2006; Ständer S., Weisshaar E., Luger T.A., 2008; Ständer S., Weisshaar E., Mettang T. et al., 2007). Зуд разделяют на острый и хронический, который определяют как зуд, сохраняющийся на протяжении не менее 6 недель (Ständer S., Weisshaar E., Mettang T. et al., 2007). Описаны различия между острым и хроническим зудом (Dhand A., Aminoff M.J., 2014). Острый зуд возникает непосредственно после воздействия на кожу стимулов, способных вызывать зуд (пруритогенов). Он облегчается болью в очаге поражения, в том числе вызванной расчесыванием. Хронический зуд – длительно сохраняющееся ощущение. Боль не облегчает хронический зуд, но сама может восприниматься как зуд.

Для определения выраженности зуда часто используют визуальную аналоговую шкалу (Phan N.Q., Blome C., Fritz F. et al., 2012; Reich A., Heisig M., Phan N.Q. et al., 2012; Ständer S., Augustin M., Reich A. et al., 2013). Визуальная аналоговая шкала представляет собой линейку длиной 10 см, на которой больные

отмечают выраженность зуда в диапазоне от 0 до 10, где «0» означает отсутствие зуда, а «10» – максимально беспокоящий зуд.

Изменения внешнего вида больных, обусловленные наличием высыпаний, зуд, рецидивирующее течение заболевания кожи, необходимость затрат времени и финансовых расходов на проведение лечения обуславливают снижение качества жизни больных атопическим дерматитом и псориазом. У больных атопическим дерматитом ухудшается эмоциональное и психологическое состояние, нарушаются межличностные отношения, в отрицательную сторону изменяется повседневная жизнь. Больные атопическим дерматитом могут испытывать чувство стыда и смущения, для них характерны тревожность и низкий уровень доверия, затруднения межличностных отношений, нарушения социальной активности, ухудшение взаимоотношений на работе (Kiebert G., Sorensen S.V., Revicki D. et al., 2002; Maximovic N., Jankovic S., Marinkovic J. et al., 2012; Grob J.J., Revuz J., Ortonne J.P. et al., 2005). Показано, что 42% больных атопическим дерматитом были временно нетрудоспособны на протяжении в среднем 5,7 дней в год (van Os-Medendorp H., Appelman-Noordermeer S., Bruijnzeel-Koomen C., de Bruin-Weller M., 2015).

При обследовании больных псориазом обнаружена сильная положительная корреляционная связь между уровнем качества жизни и значением индекса PASI, отражающего степень тяжести заболевания (Khawaja A.R., Bokhari S.M., Tariq R. et al., 2015; Mattei P.L., Corey K.C., Kimball A.B., 2014). Наличие видимых изменений кожи снижает самооценку больного псориазом, что влияет на все стороны его жизни (Vardy D., Besser A., Amir M. et al., 2002). Эти больные испытывают чувства смущения, стыда, вины, раздражение и озлобление (Schmid-Ott G., 2003; Schmid-Ott G., Schallmayer S., Calliess I.T., 2007; Schmid-Ott G., Künsebeck H.W., Jäger B. et al., 2005). В связи с этим они испытывают социальное отчуждение (Khawaja A.R., Bokhari S.M., Tariq R. et al., 2015; Hrehorów E., Salomon J., Matusiak L. et al., 2012; Kimball A.B., Jacobson C., Weiss S. et al., 2005). У больных псориазом отмечали ожидание дискриминации со стороны общества и страх отторжения обществом (Barankin B, DeKoven J., 2002; Kimball A.B.,

Jacobson C., Weiss S. et al., 2005; Basavaraj K.H., Navya M.A., Rashmi R., 2010). Больные псориазом стараются избегать общественных мест, занятий спортом. Они ощущают, что становятся центром внимания окружающих, когда пытаются скрыть свою кожу неподходящей месту и времени одеждой. Они также могут избегать интимных отношений (Ginsburg I.H., Link B.G., 1989; Ginsburg I.H., Link B.G., 1993). Следствием снижения самооценки и уверенности в себе является уменьшение эффективности больных псориазом в работе и учебе (Barankin V., DeKoven J., 2002; Magin P., Adams J., Heading G. et al., 2009; Sampogna F., Tabolli S., Abeni D., 2012). Было обнаружено, что псориаз стал причиной снижения эффективности труда у 51,1% больных (Gaikwad R., Deshpande S., Raje S. et al., 2002).

Обнаружена высокая частота развития тревожности и депрессии у больных псориазом (Kurd S.K., Troxel A.B., Crits-Christoph P. et al., 2010; Mattoo S.K., Handa S., Kaur I. et al., 2005; Russo P.A., Ilchef R., Cooper A.J., 2004; Sharma S., Bassi R., Singh A., 2011). Более, чем у половины больных (67,4%) псориазом выявлены нарушения сна (Gaikwad R., Deshpande S., Raje S. et al., 2002).

В число факторов, наиболее сильно снижающих качество жизни больных, входит зуд, который является одним из наиболее мучительных проявлений заболеваний кожи. Он может привести к развитию бессонницы, депрессии и даже к суицидальным попыткам (Dalgard F., Lien L., Dalen I., 2007; Tessari G., Dalle Vedove C., Loschiavo C. et al., 2009; Weisshaar E., Diepgen T.L., Bruckner T. et al., 2009). С хроническим зудом ассоциировано снижение производительности труда (Pisoni R.L., Wikström B., Elder S.J. et al., 2006; Picardi A., Lega I., Tarolla E., 2013; Murota H., Kitaba S., Tani M. et al., 2010). Показано, что интенсивность зуда у больных атопическим дерматитом коррелирует с уровнем качества жизни (Warschburger P., Buchholz H.T., Petermann F., 2004). У больных атопическим дерматитом зуд является основной причиной обращения за медицинской помощью (Weisshaar E., Diepgen T.L., Bruckner T. et al., 2008; Weisshaar E., Schaefer A., Scheidt R.R. et al., 2006).

Больными псориазом зуд рассматривался как одно из наиболее неприятных

проявлений заболевания (Yosipovitch G., Goon A., Wee J. et al., 2000). В США в исследовании качества жизни при псориазе было показано, что 31 из 39 больных псориазом рассматривали зуд как наиболее значимое проявление болезни, а 24 из 39 – как наиболее мучительное (Globe D., Bayliss M.S., Harrison D.J., 2009). Показана корреляция интенсивности зуда у больных псориазом со степенью нарушения качества жизни и тяжестью депрессии (Reich A., Hrechorow E., Szepietowski J.C., 2007).

Наиболее эффективной для больных атопическим дерматитом и псориазом является патогенетическая терапия, направленная на прерывание механизмов развития болезни. Развитие атопического дерматита и псориаза связано с активацией Т-клеточных иммунных реакций.

Для атопического дерматита характерно изменение соотношения Th1/Th2-лимфоцитов в сторону преобладания Th2-хелперов, что приводит к изменению цитокинового профиля с преимущественной продукцией интерлейкинов-(ИЛ)-4, -5, -13, способствующих образованию IgE-антител (Boguniewicz M., Leung D.Y., 2011; Levin J., Fallon Friedlander S., Del Rosso J.Q., 2013). Однако в длительно существующих очагах поражения атопического дерматита в инфильтрате выявляются также Th1-лимфоциты, определяется продукция интерферона- γ и ИЛ-2 (Grewe M., Gyufko K., Schopf E., Krutmann J., 1994; Trautmann A., Akdis M., Kleemann D. et al., 2000; Werfel T., Morita A., Grewe M. et al., 1996; Panconesi E, Hautmann G., 1996). При псориазе ведущая роль в патогенезе принадлежит Th1-клеточным реакциям, сопровождающимся продукцией интерферона- γ , ИЛ-2, фактора некроза опухоли- α , ИЛ-17, что приводит к активации пролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов, образованию новых сосудов и расширению их просвета в дерме (Lowes M.A., Suarez-Farinas M., Krueger J.G., 2014; Ryan C., Korman N.J., Gelfand J.M., 2014; Lima E.A., Lima M.A., 2011).

В связи с этим в число наиболее эффективных направлений терапии больных атопическим дерматитом и псориазом входят подавление активации Т-лимфоцитов или уменьшение их числа, подавление продукции или связывание воспалительных цитокинов (Ring J., Alomar A., Bieber T. et al., 2012; Nast A.,

Boehncke W.-H., Mrowietz U. et al., 2012).

Так как развитие зуда связывают с действием гистамина, для его терапии обычно используют H1-антигистаминные препараты (Ständer S., Weisshaar E., Luger T.A., 2008; Weisshaar E., Szepietowski J.C., Darsow U. et al., 2012). Они действуют, конкурируя с гистамином за H1 рецепторы. Связываясь с неактивными формами H1 рецептора, антигистаминные препараты стабилизируют рецептор в неактивном состоянии (Leurs R., Church M.K., Tagliabatella M., 2002). В этом случае рецептор не может быть возбужден даже в присутствии своего естественного агониста гистамина. Тем самым H1-антигистаминные препараты блокируют эффекты гистамина.

Существующие методы терапии больных атопическим дерматитом и псориазом в большинстве случаев эффективны, однако у части больных выраженный эффект от проводимого лечения не наступает. В ряде случаев отмечается резистентность к современным методам патогенетической терапии атопического дерматита и псориаза. Это связано как с генетически обусловленными различиями выраженности ответа больных на терапию, так и со сложностью патогенеза хронических воспалительных дерматозов. О сложности патогенеза хронических воспалительных дерматозов свидетельствует выявление в транскриптомных исследованиях большого числа генов с измененной экспрессией. Выявлено 217 генов, экспрессия которых была изменена у больных атопическим дерматитом (Suarez-Farinas M., Ungar B., Correa da Rosa J. et al., 2015). У больных псориазом выявлено 1233 гена с повышенной экспрессией и 977 генов с пониженной экспрессией (Swindell W.R., Johnston A., Voorhees J.J. et al., 2013).

H1-антигистаминные средства, которые эффективно уменьшают интенсивность острого зуда, вызванного дегрануляцией тучных клеток у больных крапивницей, лекарственными аллергическими реакциями и после укусов насекомых, часто неэффективны при заболеваниях кожи, сопровождающихся хроническим зудом, а многие больные не удовлетворены их терапевтическими возможностями (Tey H.L., Yosipovitch G., 2011; Prignano F., Ricceri F., Pescitelli L.,

Lotti T., 2009; Klein P.A., Clark R.A., 1999). Считается, что антигистаминные препараты не обладают достаточным противозудным эффектом при назначении больным атопическим дерматитом (Klein P.A., Clark R.A., 1999). Эффективность антигистаминных препаратов 1-го поколения при атопическом дерматите связывается с их седативным действием (Ring J., Alomar A., Bieber T. et al., 2012).

Терапевтическими возможностями антигистаминных препаратов не удовлетворены многие больные псориазом (Prignano F., Ricceri F., Pescitelli L., Lotti T. et al., 2009). Лишь у 15–20% больных псориазом назначение пероральных антигистаминных препаратов приводило к уменьшению зуда (Szepietowski J.C., Reich A., Wiśnicka B., 2002; Dawn A., Yosipovitch G., 2006). Считается, что при псориазе блокада гистаминовых рецепторов не способна ни предупредить развитие зуда, ни устранить зуд в достаточной мере (Dawn A., Yosipovitch G., 2006). Предполагается, что гистамин не участвует в формировании зуда у больных псориазом (Reich A., Szepietowski J.C., 2007). Уровень гистамина в плазме крови больных псориазом, сопровождающегося зудом, не отличается от содержания гистамина у больных псориазом без зуда (Wiśnicka B., Szepietowski J.C., Reich A., Orda A., 2004). Отсутствует корреляционная связь между интенсивностью зуда при псориазе и уровнем содержания гистамина в плазме крови. Неэффективность блокаторов рецепторов гистамина при псориазе связывают с активацией негистаминергических механизмов развития зуда у больных псориазом (Prignano F., Ricceri F., Pescitelli L., Lotti T. et al., 2009; Potenzieri C., Undem B.J., 2012). В связи с этим роль гистамина в развитии хронического зуда считается минимальной (Rukwied R., Lischetzki G., McGlone F. et al., 2000).

Таким образом, недостаточная эффективность терапии больных атопическим дерматитом и псориазом делает актуальным поиск новых патогенетически значимых терапевтических мишеней для совершенствования методов лечения этих хронических воспалительных заболеваний кожи. В число перспективных направлений терапии больных псориазом С. Ryan и соавт. (2014) отнесли воздействие на иммунный ответ и факторы, инициирующие и

поддерживающее заболевание (Ryan C., Korman N.J., Gelfand J.M. et al., 2014). Необходимы также новые средства терапии зуда, что требует изучения механизмов его развития.

1.2. Роль нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, в развитии воспалительной реакции в коже и формировании зуда.

Несмотря на то, что ведущая роль в развитии воспалительной реакции в коже больных атопическим дерматитом и псориазом принадлежит иммунным реакциям, осуществляемым Т-лимфоцитам, и продуцируемым ими и другими клетками цитокинам, выраженность воспалительной реакции контролируется периферической нервной системой (Shepherd A.J., Downing J.E., Miyan J.A., 2005; Raap U., Kapp A., 2005; Tausk F., Elenkov I., Moynihan J., 2008; Peters E.M., Liezmann C., Klapp B.F., Cruse J., 2012). Этот контроль осуществляется чувствительными нервами кожи, которые через свои окончания выделяют нейропептиды. Нейропептиды – биологически активные вещества, которые имеют в своем составе от 2 до 50–60 аминокислотных остатков, образующиеся преимущественно в центральной или периферической нервной системе и регулирующие её функции.

В коже чувствительные нервные волокна располагаются в дерме, а их окончания – преимущественно в области дермо-эпидермального соединения. В чувствительных нервных волокнах кожи совместно локализуются нейропептиды субстанции Р и пептид, связанный с геном кальцитонина (Eedy D.J., 1993; Roosterman D., Tobias G., Schneider S.W. et al., 2006; Chang S.E., Han S.S., Jung H.J. et al., 2007; Salomon J., Baran E., 2008). Известно, что эти нейропептиды способствуют развитию воспалительной реакции в коже, действуя совместно с цитокинами (Peters E.M., Ericson M.E., Hosoi J. et al., 2006).

Субстанция Р относится к семейству тахикининов, которые представляют собой небольшие пептиды, состоящие из 10–13 аминокислотных остатков с постоянной COOH-концевой последовательностью и разными зарядами на NH₂

конце, что и определяет связывание и сродство к рецепторам (Roosterman D., Tobias G., Schneider S.W. et al., 2006). Источником субстанции P в коже являются не только чувствительные нервы. Во время воспаления субстанция P выделяется также из тучных клеток (Weidner C., Klede M., Rukwied R. et al., 2000; Amatyа V., Nordlind K., Wahlgren C.F., 2010). Показано, что экспрессия гена препротахинина А, кодирующего субстанцию P, активируется ИЛ-1, липополисахаридами и фактором роста нервов (Shepherd A.J., Beresford L.J., Bell E.B. et al., 2005; Bost K.L., Breeding S.A., Pascual D.W., 1992; Freidin M., Kessler J.A., 1991).

Субстанция P оказывает свое действие, связываясь и активируя специфические нейрокининовые рецепторы. Известны 3 нейрокининовых рецептора NK1, 2 и 3, наиболее высокоаффинным из них является NK1 (Roosterman D., Tobias G., Schneider S.W. et al., 2006). Рецепторы к субстанции P обнаружены на многих клетках, включая кератиноциты, тучные клетки, лимфоциты, макрофаги.

Субстанция P способствует продукции цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12 макрофагами, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 кератиноцитами, интерферона- γ Т-лимфоцитами (Shepherd A.J., Downing J.E., Miyazaki J.A., 2005; Levite M., 1998; Kang H., Byun D.G., Kim J.W., 2000; Campos M.M., Calixto J.B., 2000; Zegarska B., Lelińska A., Tyrakowski T., 2006; Steinhoff M., Ständer S., Seeliger S. et al., 2003). Показано, что в присутствии субстанции P повышается продукция простагландина E₂ и тромбоксана B₂ макрофагами (Roosterman D., Tobias G., Schneider S.W. et al., 2006; Black P.H., 2002). Субстанция P способен вызывать дегрануляцию тучных клеток с выделением гистамина (Church M.K., el-Lati S., Caulfield J.P., 1991; Caulfield J.P., el-Lati S., Thomas G., Church M.K., 1990).

Под влиянием субстанции P повышается индуцированная антигенами пролиферация Т-лимфоцитов (Stanisz A.M., Befus D., Bienenstock J., 1986; Lai J.-P., Douglas S.D., Ho W.-Z., 1998; Lambrecht B.N., 2001; Kim K.H., Park K.C., Chung J.H. et al., 2003; Scholzen T.E., Steinhoff M., Sindrilaru A. et al., 2004). В ее присутствии повышается пролиферация кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток, ускоряется созревание и повышается функциональная

активность дендритных клеток (Lotti T., Bianchi B., Panconesi E., 1999; Mantyh P.W., 2002; Marriott I., Bost K.L., 2001). Субстанция Р способствует также хемотаксису нейтрофилов (Roosterman D., Tobias G., Schneider S.W. et al., 2006; Saraceno R., Kleyn C.E., Terenghi G. et al., 2006). Патогенетическое значение субстанции Р не ограничивается провоспалительными эффектами, этот нейропептид принимает участие в формировании зуда (Garibyan L., Rheingold C.G., Lerner E.A., 2013).

К нейропептидам относится также пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), который состоит из 37 аминокислот и образуется в результате альтернативного сплайсинга мРНК гена кальцитонина (Kay A.B., 2011; Springer J., Geppetti P., Fischer A., Groneberg D.A., 2003). Пептид, связанный с геном кальцитонина, (CGRP) выделяется окончаниями чувствительных нервных волокон при развитии воспалительной реакции (Stead R.H., Tomioka M., Quinonez G. et al., 1987; Naukkarinen A., Järvikallio A., Lakkakorpi J. et al., 1996; Steinhoff M., Vergnolle N., Young S.H. et al., 2000). Показано, что пептид, связанный с геном кальцитонина, (CGRP) продуцируется также Т-лимфоцитами и моноцитами (Xing L., Guo J., Wang X., 2000; Bracci-Laudiero L., Aloe L., Caroleo M.C. et al., 2005). Действует пептид, связанный с геном кальцитонина, (CGRP), связываясь со своим рецептором, который состоит из белка, названного рецептором, подобным рецептору кальцитонина (CRLR), и дополнительного белка, который называют белком, модифицирующим активность рецептора (RAMP) (Holzmann B., 2013; Walker C.S., Conner A.C., Poyner D.R., Hay D.L., 2010).

Пептид, связанный с геном кальцитонина, (CGRP) стимулирует пролиферацию кератиноцитов человека (Takahashi K., Nakanishi S., Imamura S., 1993). Этот нейропептид способствует миграции лейкоцитов и макрофагов в кожу и является хемоаттрактантом для лимфоцитов (Ansel J.C., Armstrong C.A., Song I. et al., 1997). Он вызывает дегрануляцию тучных клеток с выделением ими гистамина (Wallengren J., 1997). Пептид, связанный с геном кальцитонина, (CGRP) способствует продукции цитокинов Т-лимфоцитами. Установлено, что он повышает экспрессию рецепторов ИЛ-21 и ИЛ-23 на Th17-клетках и способствует

продукции ими ИЛ-17 (Datta S.K., Sabet M., Nguyen K.P. et al., 2010; Mikami N., Matsushita H., Kato T. et al., 2011). В эксперименте с мононуклеарными клетками, полученными от больных атопическим дерматитом было выявлено, что пептид, связанный с геном кальцитонина, (CGRP) повышал продукцию ИЛ-13 (Antúnez C., Torres M.J., López S. et al., 2009).

В то же время пептид, связанный с геном кальцитонина, (CGRP) может предупреждать или подавлять развитие воспалительной реакции. Показано, что этот нейропептид ингибирует взаимодействие дендритных клеток и Т-лимфоцитов, презентацию антигенов клетками Лангерганса и антиген-зависимую активацию Т-лимфоцитов (Hosoi J., Murphy G.F., Egan C.L. et al., 1993).

Провоспалительными эффектами нейропептидов обусловлено развитие нейрогенного воспаления в коже. Выраженность нейрогенного воспаления может усиливаться благодаря способности субстанции Р и CGRP стимулировать выделение из тучных клеток других провоспалительных медиаторов (Zegarska B., Lelińska A., Tyrakowski T., 2006; Steinhoff M., Ständer S., Seeliger S. et al., 2003). Субстанция Р и пептид, связанный с геном кальцитонина, действуя вместе с выделяющимися из тучных клеток лейкотриенами, простагландинами, гистамином, ФНО- α , фактором роста нервов, вызывают расширение сосудов кожи, способствуют образованию щелей между эндотелиоцитами, повышению проницаемости сосудов и выходу плазмы из сосудов, что приводит к формированию воспалительной реакции с развитием эритемы и отека (Steinhoff M., Ständer S., Seeliger S. et al., 2003; Church M.K, el-Lati S., Caulfield J.P., 1991; Kawana S., Liang Z., Nagano M., Suzuki H., 2006; Ansel J.C., Brown J.R., Payan D.G., Brown M.A., 1993; Hakim-Rad K., Metz M., Maurer M. , 2009; Kawakami T., Ando T., Kimura M. et al., 2009). Показано, что субстанция Р вызывает быстро развивающуюся эритему за счет расширения венул (Steinhoff M., Ständer S., Seeliger S. et al., 2003). Пептид, связанный с геном кальцитонина, (CGRP) сохраняет расширение артериол на протяжении длительного времени и, следовательно, поддерживает существование стойкой эритемы (Brain S.D., Grant A.D., 2004). Выход плазмы из посткапиллярных венул сопровождается усилением

кровотока вследствие расширения артериол, адгезией и миграцией лейкоцитов в дерму.

Патогенетическое значение субстанции P и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), не ограничивается провоспалительными эффектами, эти нейропептиды принимают участие в формировании зуда (Garibyan L., Rheingold C.G., Lerner E.A., 2013). Субстанция P является важным медиатором зуда (Amatya B., Nordlind K., Wahlgren C.F., 2010; Carstens E.E., Carstens M.I., Simons C.T., Jinks S.L., 2010). Считается, что она может вызвать зуд как прямым воздействием на свои рецепторы NK1R, так и благодаря своей способности активировать тучные клетки (Bin saif G.A., Ericson M.E., Yosipovitch G., 2011; Almeida T.A., Rojo J., Nieto P.M. et al., 2004). Участие пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) в развитии зуда связывается с активацией тучных клеток, которые выделяют медиаторы зуда – протеазы и гистамин (Weidner C., Klede M., Rukwied R. et al., 2000; Salomon J., Baran E., 2008).

Таким образом, нейропептиды субстанция P и CGRP обладают провоспалительным действием и, выделяясь из окончаний чувствительных нервов кожи, могут вызывать развитие нейрогенного воспаления, способствуя развитию эритемы и отека в очагах поражения. Провоспалительное действие этих нейропептидов усиливается их способностью вызывать дегрануляцию тучных клеток, повышать пролиферацию кератиноцитов, лимфоцитов и стимулировать продукцию в них провоспалительных цитокинов. В связи с этим в развитии воспаления, лежащего в основе дерматозов, совместное участие принимают иммунная система и посредством нейропептидов нервная система (Shepherd A.J., Downing J.E., Miyan J.A., 2005; Raap U., Kapp A., 2005; Tausk F., Elenkov I., Moynihan J., 2008; Peters E.M., Liezmann C., Klapp B.F., Cruse J., 2012).

1.3. Значение периферических нервных волокон кожи в развитии воспалительной реакции и зуда в коже больных атопическим дерматитом и псориазом.

Показано, что в развитии воспалительной реакции в коже принимают

участие чувствительные нервные с-волокна. Для обнаружения нервных волокон определяют экспрессию маркера нервных волокон белка PGP9.5, который встречается в основном в нервной ткани (Jackson P., Thomson V.M., Thompson R.J., 1985; Day I.N., Thompson R.J., 1987; Wilkinson K.D., Lee K.M., Deshpande S. et al., 1989; Day I.N., 1992; Day I.N., Thompson R.J., 2010). Белок PGP9.5 в высокой концентрации находится в цитоплазме нейронов, характеризуется практически равномерным расположением внутри нейрона и присутствует в нейроне на всем его протяжении, вплоть до самых тонких веточек аксонов (Wilson et al., 1988). Белок PGP9.5 представляет собой фермент убиквитин-С-терминальную гидролазу-1L (UCHL1), который также способен действовать как лигаза – фермент, катализирующий соединение двух молекул с образованием новой химической связи (лигирование) (Liu Y., Fallon L., Lashuel H.A. et al., 2002). Этот белок участвует в регуляции деятельности системы убиквитин-протеасома, которая играет ключевую роль в контроле клеточного цикла, передаче сигналов внутри клеток, регуляции транскрипции, восстановления ДНК, реакций на стресс, программируемой клеточной гибели и презентации антигена (Hershko A., Ciechanover A., 1998; Wilkinson K.D., 1995). Белок PGP9.5 усиливает действие циклин-зависимых киназ – основных ферментов, регулирующих процессы клеточного цикла и пролиферации клеток, за счет чего он повышает пролиферацию клеток (Kabuta T., Mitsui T., Takahashi M. et al., 2013). Считается, что система убиквитина может быть важной в миграции и дифференцировке постмитотических нейронов (Sakurai M., Ayukawa K., Setsuie R. et al., 2006).

Предполагается, что с уровнем экспрессии белка PGP9.5/UCHL1 может быть связана ожидаемая продолжительность жизни нейрона. Показано, что недостаток или снижение функции белка PGP9.5/UCHL1 приводит к дегенеративным изменениям нейронов (Proctor C.J., Tangeman P.J., Ardley H.C., 2010; Setsuie R., Wada K., 2007). Наступающее в условиях недостатка белка PGP9.5/UCHL1 снижение функции протеасом ниже порогового уровня может привести к гибели нейрона.

Исследования, в которых для выявления нервных волокон определяли

экспрессию белка PGP9.5, показали, что в коже здоровых людей большинство чувствительных нервных с-волокон заканчиваются в области дермально-эпидермального соединения (Chang S.E., Han S.S., Jung H.J., Choi J.H., 2007; Tominaga M, Ogawa H, Takamori K., 2008). Окончания чувствительных нервных волокон, содержащие провоспалительные нейропептиды субстанцию Р и пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), тесно примыкают к клеткам Лангерганса, дендритным клеткам, тучным клеткам (Jarvikallio A., Harvima I.T., Naukkarinen A., 2003; Roggenkamp D., Falkner S., Stäb F. et al., 2012; Hosoi J., Murphy G.F., Egan C.L. et al., 1993; Blennerhassett M.G., Tomioka M., Bienenstock J., 1991). Выделение из окончаний чувствительных нервных волокон субстанции Р и CGRP способствует развитию локальной воспалительной реакции (Kawakami T., Ando T., Kimura M. et al., 2009; Hakim-Rad K., Metz M., Maurer M., 2009; Shepherd A.J., Downing J.E.G., Miyan J.A., 2005; Lotti T., Bianchi B., Panconesi E., 1999; Steinhoff M., Stander S., Seeliger S. et al., 2003).

В свою очередь, медиаторы тучных клеток (гистамин, триптаза) могут воздействовать на окружающие нервные С-волокна, стимулируя выделение из них субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), в результате чего формируется механизм положительной обратной связи, которые увеличивает выраженность воспалительной реакции (Harvima I.T., Nilsson G., Naukkarinen A., 2010; Buddenkotte J., Steinhoff M., 2010; Raap U., Kapp A., 2005; Roosterman D., Goerge T., Schneider S.W. et al., 2006; Chuong C.M., Nickoloff B.J., Elias P.M. et al., 2002; Steinhoff M., Vergnolle N., Young S.H. et al., 2000).

Чувствительные нервные с-волокна экспрессируют также рецепторы, с которыми связываются медиаторы зуда (Таблица 1).

Медиатором зуда (пруритогеном) называют вещество, которое после попадания в кожу вызывает как ощущение зуда, так и потребность расчесываться (Garibyan L., Rheingold C.G., Lerner E.A., 2013). К медиаторам зуда относят гистамин, протеазы (Steinhoff M., Neisius U., Ikoma A. et al., 2003; Steinhoff M., Vergnolle N., Young S.H. et al., 2000; Akiyama T., Merrill A.W., Carstens M.I. et al., 2009), нейропептиды (субстанция Р) (Anand P., Springall D.R., Blank M.A. et al.,

1991; Fantini F., Pincelli C., Romualdi P. et al., 1992), ацетилхолин (Heyer G., Vogelgsang M., Hornstein O.P., 1997), цитокины (интерлейкин-31) (Grimstad O., Sawanobori Y., Vestergaard C. et al., 2009; Sonkoly E., Muller A., Lauerma A.I. et al., 2006; Dillon S.R., Sprecher C., Hammond A. et al., 2004), нейротрофин-4 (Grewe M., Vogelsang K., Ruzicka T. et al., 2000), тромбоцит-активирующий фактор (Fjellner B., Hägermark O., 1985), эндотелин и некоторые лейкотриены (Andoh T., Kuraishi Y., 1998). В связи с этим выделяют гистамин-зависимый и гистамин-независимый механизмы развития зуда.

Таблица 1 – Медиаторы зуда (Garibyan L., Rheingold C.G., Lerner E.A., 2013)

Медиатор	Рецептор(ы)
Гистамин	H1, H4
Триптаза, протеаза растения <i>Mucuna pruriens</i> , катепсин S, калликреины, аллергены (протеазы) тараканов и клещей пыли	PAR2
Интерлейкин-31	IL-31R
Лейкотриен B4	LTB4
Субстанция P	NK1

Ощущение зуда вызывается в результате активации медиаторами зуда пруритоцептивных рецепторов и ионных каналов, располагающихся на окончаниях немиелинизированных чувствительных нервных С-волокон в эпидермисе и дерме (Ikoma A., Steinhoff M., Ständer S. et al., 2006; Tominaga M., Takamori K., 2013; Charlesworth E.N., Beltrani V.S., 2002; Garibyan L., Rheingold C.G., Lerner E.A., 2013; Sun Y.G., Zhao Z.Q., Meng X.L. et al., 2009; Patel K.N., Dong X., 2011; Tominaga M., Takamori K., 2013). Ионные каналы, которые участвуют в развитии зуда, принадлежат главным образом к семейству ионных каналов с транзитным рецепторным потенциалом (TRP), из которых наиболее известен ванилоидный рецептор 1 типа (TRPV1) (Garibyan L., Rheingold C.G.,

Lerner E.A., 2013). Для различных медиаторов зуда существуют соответствующие пруритоцептивные рецепторы.

Медиаторы зуда из группы опиоидов, например, морфин оказывают свое действие, связываясь с мю-опиоидными рецепторами на окончаниях чувствительных нервов кожи (Bigliardi P.L., Tobin D.J., Gaveriaux-Ruff C., Bigliardi-Qi M., 2009). В результате прямого связывания со своим рецептором, экспрессирующимся на нервах кожи, вызывает зуд цитокин ИЛ-31, который продуцируется Т-лимфоцитами (Bando T., Morikawa Y., Komori T., Senba E., 2006; Sonkoly E., Muller A., Lauerma A.I. et al., 2006; Nobbe S., Dziunycz P., Muhleisen B. et al., 2012).

Многие медиаторы зуда воздействуют на рецепторы, которые относятся к семейству рецепторов, сопряженных с G белком (GPCR). К семейству GPCR относятся H1- и H4-гистаминовые рецепторы (Hill S.J., Ganellin C.R., Timmerman H. et al., 1997). Связывание гистамина с этими рецепторами приводит к возникновению зуда (Cowden J.M., Zhang M., Dunford P.J., Thurmond R.L., 2010). В семейство белков CPGR входят также активируемые протеазой рецепторы-2 и -4 (PAR2 и PAR-4). Экспрессия PAR2 обнаружена на окончаниях афферентных нейронов и на кератиноцитах (Reddy V.B., Iuga A.O., Shimada S.G. et al., 2008; Steinhoff M., Neisius U., Ikoma A. et al., 2003; Steinhoff M., Vergnolle N., Young S.H. et al., 2000). Воздействие различных протеаз (цистеинпротеаза тропического растения *Mucuna pruriens*, катепсин S, калликреины и триптаза тучных клеток) на рецепторы PAR-2 и PAR-4 приводит к появлению ощущения зуда (Järvikallio A., Naukkarinen A., Harvima I.T. et al., 1997; Hollenberg M.D., Compton S.J., 2002; Jeffry J., Kim S., Chen Z.-F., 2011).

Активация PAR2 в первичных спинномозговых афферентных нейронах приводит к высвобождению из нервных окончаний провоспалительных нейропептидов пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), и субстанции P (Hägermark O., 1995; Steinhoff M., Vergnolle N., Young S.H. et al., 2000). Субстанция P считается важным медиатором зуда (Wallengren J., 2005; Almeida T.A., Rojo J., Nieto P.M. et al., 2004; Andoh T., Nagasawa T., Satoh M., Kuraishi Y.,

1998; Kulka M., Sheen C.H., Tancowny B.P. et al., 2008; Paus R., Schmelz M., Bíró T., Steinhoff M., 2006; Weidner C., Klede M., Rukwied R. et al., 2000; Amatya B., Nordlind K., Wahlgren C.F., 2010; Carstens E.E., Carstens M.I., Simons C.T., Jinks S.L., 2010). Этот нейропептид может вызывать зуд как прямым воздействием на свои рецепторы NK1R, так и благодаря своей способности активировать тучные клетки, которые выделяют гистамин и протеазы (Weidner C., Klede M., Rukwied R. et al., 2000; Bin saif G.A., Ericson M.E., Yosipovitch G., 2011; Almeida T.A., Rojo J., Nieto P.M. et al., 2004). В экспериментах показано, что внутрикожное введение субстанции P крысам вызывало у животных зуд (Andoh T, Nagasawa T, Satoh M, Kuraishi Y., 1998). Однако способность субстанции P вызывать не подавляемый антигистаминными препаратами зуд у животных с дефицитом тучных клеток, указывает на то, что гистамин и другие медиаторы тучных клеток не участвуют в развитии зуда, вызванного субстанцией P (Andoh T, Nagasawa T, Satoh M, Kuraishi Y., 1998).

Выраженность зуда определяется не только прямым пруритогенным эффектом медиаторов зуда, но и функциональным состоянием пруритоцептивных нервных волокон кожи. Нейропептиды субстанция P и CGRP и нейротрофин фактор роста нервов снижают порог восприятия рецепторов периферических нервов к действию внешних стимулов и повышают возбудимость первичного чувствительного нейрона, воспринимающего пруритогенные стимулы, что приводит к развитию периферической нервной сенситизации к зуду, проявляющейся повышением чувствительности нервных окончаний к пруритогенам и снижением порога восприятия зуда (Ikoma A., Rukwied R., Stander S. et al., 2003; Steinhoff M., Ständer S., Seeliger S. et al., 2003; Han L., Dong X., 2014). Показано, что внутрикожная инъекция фактора роста нервов повышала чувствительность кожи к зуду, вызванному протеазами (Rukwied R.R., Main M., Weinkauf B, Schmelz M., 2013).

Признаками периферической нервной сенситизации являются гиперкнезис и аллокнезис. Гиперкнезис – это феномен, при котором выраженный зуд развивается в результате действия факторов, в обычных условиях вызывающих

слабый зуд. Было показано, что пруритогены вызывают более выраженный зуд в очагах поражения кожи больных атопическим дерматитом и псориазом, чем в непораженной коже больных или в коже здоровых людей (Ikoma A., Rukwied R., Ständer S. et al, 2003; Hosogi M, Schmelz M, Miyachi Y, Ikoma A., 2006; Ikoma A, Handwerker H, Miyachi Y, Schmelz M., 2005; Ozawa M, Tsuchiyama K, Gomi R. et al., 2009; van Laarhoven AI, Kraaimaat FW, Wilder-Smith OH et al., 2013). При аллокнезисе отмечается появление зуда от воздействия факторов, в обычных условиях не вызывающих зуд, – высокой или низкой температуры, электрических стимулов, боли и др. Примером аллокнезиса является развитие у больных атопическим дерматитом зуда от воздействия на кожу слабых механических раздражающих стимулов, например, от контакта шерстяных волокон с кожей. (Simone DA, Alreja M, LaMotte RH, 1991; Akiyama T., Carstens M.I., Ikoma A. et al., 2012).

Развитию периферической нервной сенситизации могут также способствовать морфологические изменения периферических нервов в очагах поражения кожи. Разрастание и ветвление чувствительных нервных волокон, проникновение их в эпидермис приводит к увеличению числа нервных окончаний в коже, что способствует снижению порога восприятия зуда чувствительными нервными окончаниями и повышению их чувствительности к медиаторам зуда (Urashima R., Mihara M., 1998; Bohm-Starke N., Hilliges M., Falconer C., Rylander E., 1998; Han L., Dong X., 2014; Tominaga M., Ogawa H., Takamori K., 2008; Botchkarev V.A., Yaar M., Peters E.M. et al., 2006; Tanaka A., Matsuda H., 2005). Показано, что увеличение выраженности сети прурорецептивных чувствительных нервных волокон в коже способствует хронизации зуда (Nakamura M., Toyoda M., Morohashi M., 2003; Chang S.-E., Han S.-S., Jung H.-J., Choi J.-H., 2007).

Разрастание нервных волокон, увеличение числа свободных нервных окончаний и проникновение их в эпидермис было выявлено как в экспериментах с мышами NC/Nga — моделью атопического дерматита (Tominaga M., Ozawa S., Ogawa H., Takamori K., 2007; Tominaga M., Ogawa H., Takamori K., 2009). У больных атопическим дерматитом также было выявлено увеличение

выраженности иннервации кожи и количества свободных нервных окончаний (Pincelli C., Fantini F., Massimi P. et al., 1990; Hodeib A., El-Samad Z.A., Hanafy H. et al., 2010; Tobin D., Nabarro G., Baart de la Faille H. et al., 1992; Urashima R., Mihara M., 1998; Ikoma A., Steinhoff M., Ständer S. et al., 2006; Tominaga M., Takamori K., 2013; Bigliardi-Qi M., Lipp B., Sumanovski L.T. et al., 2005). Увеличение количества нервных волокон было обнаружено как в поражённой, так и в непоражённой коже больных атопическим дерматитом (Jarvikallio A., Harvima I.T., Naukkarién A., 2003). Эти нервные волокна тесно контактировали с тучными клетками, в связи с чем выделяющиеся из них субстанция Р и CGRP могут способствовать выделению тучными клетками медиаторов воспаления (Jarvikallio A., Harvima I.T., Naukkarién A., 2003). Качественные характеристики нервных волокон у больных атопическим дерматитом также меняются. Они становятся тоньше и направляются прямо в эпидермис (Bigliardi-Qi M., Lipp B., Sumanovski L.T. et al., 2005).

При псориазе также обнаружена повышенная выраженность иннервации эпидермиса в очагах поражения кожи больных псориазом (Kou K., Nakamura F., Aihara M. et al., 2012). У больных псориазом выявлено проникновение в эпидермис нервных С-волокон, реализующих ощущение зуда, и увеличение их числа, что может вести к повышению чувствительности кожи к зуду (Chang S.E., Han S.S., Jung H.J., Choi J.H., 2007). Кроме того, выявлена положительная корреляционная связь между интенсивностью зуда у больных псориазом и количеством нервных волокон, содержащих субстанцию Р, в поражённой коже (Taneda K., Tominaga M., Negi O. et al., 2011; Amatyа B., El-Nour H., Holst M. et al., 2011; Nakamura M., Toyoda M., Morohashi M., 2003).

Таким образом, чувствительные нервы способны принимать участие в развитии воспалительной реакции в коже и в патогенезе хронических воспалительных дерматозов – атопического дерматита и псориаза. Их участие в развитии воспаления обусловлено способностью выделять нейропептиды субстанцию Р и пептид, связанный с геном кальцитонина, (CGRP), способствующие развитию воспалительной реакции. Кроме того, окончания

чувствительных нервных волокон экспрессируют рецепторы к медиаторам зуда, активация которых приводит к появлению ощущения зуда. Функциональное состояние (возбудимость чувствительных нервов) и выраженность иннервации кожи могут влиять на выраженность клинических проявлений атопического дерматита и псориаза.

1.4. Роль факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин, фактор редукции нервов семафорин-3А) в формировании воспалительной реакции в коже, их влияние на выраженность иннервации кожи.

Функциональное состояние и выраженность иннервации кожи зависит от уровня продукции в коже факторов роста, способствующих разрастанию нервных волокон, и веществ, тормозящих их рост.

Разрастанию нервных волокон способствует нейротрофин фактор роста нервов (ФРН). Способность вызывать рост нервных волокон была также обнаружена у эпидермального фактора роста амфирегулина (Nilsson A., Kanje M., 2005, Tomi-naga M., Ozawa S., Tenggara S. et al., 2007). Уменьшению выраженности иннервации способствует фактор редукции нервов семафорин-3А.

Нейротрофины представляют собой группу функционально и структурно родственных секретируемых белков, которые поддерживают жизнеспособность нейронов, стимулируют их функционирование и развитие, то есть являются факторами роста (Botchkarev V.A., Yaar M., Peters E.M. et al., 2006). К настоящему времени у млекопитающих обнаружены 4 нейротрофина (Truzzi F., Marconi A., Pincelli C., 2011; Vega J.A., Garcia-Suarez O., Hannestad J. et al., 2003):

- фактор роста нервов (ФРН),
- нейротрофический фактор головного мозга (BDNF),
- нейротрофин-3 (NT-3),
- нейротрофин-4 (NT-4).

Первым из нейротрофинов был открыт и изучен фактор роста нервов. Основным источником ФРН в коже являются кератиноциты (Di Marco E., Marchisio P.C., Bondanza S. et al., 1991; Yaar M., Grossman K., Eller M. et al., 1991;

Tron V.A., Coughlin M.D., Jang D.E. et al., 1990; Pincelli C., Sevigani C., Manfredini R. et al., 1994; Pincelli C., Marconi A., 2000; Marconi A., Terracina M., Fila C. et al., 2003; Botchkarev V.A., Yaar M., Peters E.M. et al., 2006). Показано, что ФРН выделяется в значительных количествах пролиферирующими кератиноцитами, тогда как более дифференцированные кератиноциты прекращают секретировать ФРН (Pincelli C., Fantini F., Giannetti A., 1994). Продуцировать ФРН также могут тучные клетки кожи (Marshall J.S., Gomi K., Blennerhassett M.G., Bienenstock J., 1999). Кроме того, ФРН может продуцироваться Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами, моноцитами, эозинофилами, а также фибробластами, гладкомышечными клетками (Tanaka A., Matsuda H., 2005; Groneberg D.A., Serowka F., Peckenschneider N. et al., 2005; Nassenstein C., Schulte-Herbrüggen O., Renz H., Braun A., 2006).

Продукцию ФРН в кератиноцитах человека стимулируют гистамин и ФНО- α (Kanda N., Watanabe S., 2003; Takaoka K., Shirai Y., Saito N., 2009; Botchkarev V.A., Eichmuller S., Peters E.M. et al., 1997). Продукция ФРН фибробластами, эндотелиальными клетками, клетками глии может быть вызвана цитокинами ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6 (Roosterman D., Tobias G., Schneider S.W. et al., 2006).

ФРН действует, связываясь со своим высокоаффинным рецептором TrkA на нервных волокнах, что способствует их росту и ветвлению в коже и других органах. ФРН также способствует повышению выработки субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) чувствительными нервами (Roosterman D., Tobias G., Schneider S.W. et al., 2006).

Рецепторы ФРН TrkA экспрессируются не только нейронами, но и В- и Т-лимфоцитами, моноцитами и макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами, базофилами, тучными клетками (Vega J.A., Garcia-Suarez O., Hannestad J. et al., 2003; Marshall J.S., Gomi K., Blennerhassett M.G., Bienenstock J., 1999). В связи с этим ФРН способствует развитию воспалительной реакции. ФРН способствует выживанию и пролиферации В-лимфоцитов, дифференцировке их в плазматические клетки и синтезу антител, он стимулирует экспрессию рецептора к ИЛ-2 на поверхности В-лимфоцитов (Thorpe L.W., Perez-Polo J.R., 1987; Otten

U., Ehrhard P., Peck R., 1989; Brodie C., Gelfand E.W., 1992; Kimata H., Yoshida A., Ishioka C., Mikawa H., 1991; Kimata H., Yoshida A., Ishioka C. et al., 1991; Manning P.T., Russel J.H., Simmons B., Johnson E.M. Jr, 1985; Brodie C., Oshiba A., Renz H. et al., 1996; Thorpe L.W., Werrbach-Perez K., Perez-Polo J.R., 1987; Torcia M., Bracci-Lauderio L., Lucibello M. et al., 1996; Kronfeld I., Kazimirsky G., Gelfand E.W., Brodie C., 2002). ФРН вызывает пролиферацию Т-лимфоцитов и стимулирует экспрессию рецептора к ИЛ-2 на их поверхности (Thorpe L.W., Perez-Polo J.R., 1987; Otten U., Ehrhard P., Peck R., 1989; Manning P.T., Russel J.H., Simmons B., Johnson E.M. Jr, 1985; Thorpe L.W., Werrbach-Perez K., Perez-Polo J.R., 1987). Выявлено действие ФРН на моноциты и макрофаги. ФРН способствует дифференцировке моноцитов, их хемотаксису, и выживанию, стимулирует фагоцитоз и разрушение паразитов макрофагами, повышает продукцию этими клетками цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α и активных форм кислорода (Kannan Y., Matsuda H., Ushio H. et al., 1993; Susaki Y., Shimizu S., Katakura K. et al., 1996; Barouch R., Kazimirsky G., Appel E, Brodie C., 2001; Kobayashi H., Mizisin A.P., 2001; Garaci E., Caroleo M.C., Aloe L. et al., 1999; La Sala A., Corinti S., Federici M. et al., 2000; Caroleo M.C., Costa N., Bracci-Laudiero L., Aloe L., 2001). Показано, что ФРН способствует дифференцировке, выживанию и хемотаксису нейтрофилов, стимулирует фагоцитоз и продукцию супероксида нейтрофилами (Kannan Y., Matsuda H., Ushio K. et al., 1993; Kannan Y., Ushio H., Koyama H. et al., 1991; Kannan Y., Usami K., Okada M. et al., 1992; Gee A.P., Boyle M.D., Munger K.L. et al., 1983; Boyle M.D. Lawman M.J., Gee A.P., Young M., 1985).

ФРН способствует дифференцировке, выживанию и хемотаксису эозинофилов, выделению ими воспалительных медиаторов и повышению цитотоксической активности этих клеток (Matsuda H., Coughlin M.D., Bienenstock J., Denburg J.A., 1988; Hamada A., Watanabe N., Ohtomo H., Matsuda H., 1996; Solomon A., Aloe L., Pe'er J. et al., 1998). ФРН способствует также дифференцировке, выживанию, активации базофилов, выделению ими гистамина, повышению продукции липидных медиаторов секреции ИЛ-13 (Matsuda H., Coughlin M.D., Bienenstock J., Denburg J.A., 1988; Matsuda H., Switzer J., Coughlin

M.D. et al., 1988; Tsuda T., Switzer J., Bienenstock J., Denburg J.A., 1990; Tsuda T., Wong D., Dolovich J. et al., 1991; Miura K., Saini S.S., Gauvreau G., Macglashan D.W. Jr, 2001; Burgi B., Otten U.H., Ochensberger B. et al., 1996; Bischoff S.C., Dahinden D.A., 1992; Burgi B., Brunner T., Dahinden C.A., 1994; Sin A.Z., Roche E.M., Toghias A. et al., 2001). ФРН способствует пролиферации, дифференцировке, выживанию и хемотаксису тучных клеток (Aloe L., Levi-Montalcini R., 1977; Aloe L., 1988; Horigome K., Bullock E.D., Johnson E.M. Jr, 1994; Kawamoto K., Okada T., Kannan Y. et al., 1995; Bullock E.D., Johnson E.M. Jr, 1996; Kanbe N., Kurosawa M., Miyachi Y. et al., 2000; Sawada J., Itakura A., Tanaka A. et al., 2000; Kannan Y., Matsuda H., Ushio H. et al., 1993; Kannan Y., Ushio H., Koyama H. et al., 1991; Matsuda H., Coughlin M.D., Bienenstock J., Denburg J.A., 1988; Aloe L., De Simone R., 1989; Matsuda H., Kannan Y., Ushio H. et al., 1991; Welker P., Grabbe J., Gibbs B., 2000). ФРН вызывает дегрануляцию тучных клеток с выделением гистамина, лейкотриенов, цитокинов (Kawamoto K., Aoki J., Tanaka A. et al., 2002; Bruni A., Bigon E., Boarato E. et al., 1982; Mazurek N., Weskamp G., Erne P., Otten U., 1986; Marshall J.S., Stead R.H., Mcsharry C. et al., 1990; Horigome K., Pryor J.C., Bullock E.D., Johnson E.M., 1993; Kawamoto K., Aoki J., Tanaka A. et al., 2002).

Предполагается, что ФРН участвует в процессах ангиогенеза (Turrini P., Gaetano C., Antonelli A. et al., 2002). Так, ФРН индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток, экспрессирующих высокоаффинный рецептор к ФРН TrkA (Moser K.V., Reindl M., Blasig I. et al., 2004; Forsythe J.A., Jiang V.H., Iyer N.V. et al., 1996). ФРН повышает уровень фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) в клетках нейронов и стимулирует ангиогенез в условиях ишемии (Turrini P., Gaetano C., Antonelli A. et al., 2002; Nakamura K., Tan F., Li Z., Thiele C.J., 2011).

Высокоаффинные рецепторы TrkA присутствуют на кератиноцитах человека (Marconi A., Terracina M., Fila C. et al., 2003). В связи с этим ФРН способен индуцировать пролиферацию кератиноцитов человека (Di Marco E., Mathor M., Bondanza S. et al., 1993).

Было обнаружено, что разрастанию нервных волокон в коже способствует

также амфирегулин (Tominaga M., Ozawa S., Tengara S. et al., 2007; Kimura H., Schubert D., 1992; Taneda K., Tominaga M., Negi O. et al., 2011; Nilsson A., Kanje M., 2005). Амфирегулин – белок, принадлежащий к семейству эпидермального фактора роста. Продуцируется амфирегулин кератиноцитами, и его выработке способствует ФНО- α (Takahashi H., Tsuji H., Hashimoto Y., 2009). Показано, что амфирегулин может продуцироваться базофилами (Qi Y., Operario D.J., Oberholzer C.M. et al., 2010). Выявлена также продукция амфирегулина Т-лимфоцитами, в связи с чем амфирегулин рассматривается как Th2-цитокин (Zaiss D.M., Yang L., Shah P.R. et al., 2006; Qi Y., Operario D.J., Georas S.N. et al., 2012).

Амфирегулин действует, связываясь с рецептором эпидермального фактора роста. Показано, что амфирегулин стимулирует пролиферацию кератиноцитов (Liu B., Xia X., Zhu F. et al., 2008; Stoll S.W., Johnson J.L., Li Y. et al., 2010; Stoll S.W., Johnson J.L., Bhasin A. et al., 2010; Cook P.W., Mattox P.A., Keeble W.W. et al., 1991). Он способствует также экспрессии антимикробных пептидов кератиноцитами (Johnston A., Gudjonsson J.E., Aphale A. et al., 2011).

В экспериментах с трансгенными мышами было выявлено, что амфирегулин повышает выраженность воспалительной реакции (Cook P.W., Piepkorn M., Clegg S.H. et al., 1997; Cook P.W., Brown J.R., Cornell K.A., Pittelkow M.R., 2004; Pastore S., Mascia F., Mariani V., Girolomoni G., 2008; Berasain C., Avila M.A., 2014). Показано, что амфирегулин вызывал продукцию фибробластами провоспалительного цитокина ИЛ-8 и фактора роста сосудистого эндотелия VEGF (Yamane S., Ishida S., Hanamoto Y. et al., 2008). Продукция амфирегулина повышается при различных воспалительных заболеваниях (Berasain C., Avila M.A., 2014). Повышенное содержание амфирегулина в синовиальной жидкости было ассоциировано с выраженностью воспаления синовиальной оболочки суставов и продукцией воспалительных цитокинов у больных ревматоидным артритом (Yamane S., Ishida S., Hanamoto Y. et al., 2008). Обнаружена повышенная продукция амфирегулина в эпителиальных клетках слюнных желез у больных синдромом Шегрена (Sisto M., Lisi S., Lofrumento D.D. et al., 2010).

Антагонистом ФРН и эпидермального фактора роста амфирегулина

является фактор редукции нервов семафорин-3А (Tominaga M., Ogawa H., Takamori K., 2008; Fukamachi S., Bito T., Shiraishi N. et al., 2011). В коже семафорин-3А синтезируется в эпидермисе главным образом супрабазальными кератиноцитами (Taneda K., Tominaga M., Negi O. et al., 2011; Fujisawa H., 2004). Семафорин-3А связывается с расположенным на нервных волокнах рецепторным комплексом нейропилин-1 (NRP-1)/плексин А1-4 (Fujisawa H., 2004; Nakamura F., Kalb R.G., Strittmatter S.M., 2000). Рецептор семафорина-3А нейропилин-1 обнаружен не только на нейронах, но и на дендритных клетках и Т-лимфоцитах (Tordjman R., Lepelletier Y., Lemarchandel V. et al., 2002; Lepelletier Y., Moura I.C., Hadj-Slimane R. et al., 2006).

В присутствии семафорина-3А отклоняется конус роста нерва, подавляется рост нервных волокон и уменьшается выраженность иннервации кожи (Dontchev V.D., Letourneau P.C., 2002; Tominaga M., Ozawa S., Ogawa H., Takamori K., 2007; Tominaga M., Kamo A., Tengara S. et al., 2009; Neufeld G., Kessler O., 2008).

Благодаря присутствию рецептора семафорина-3А на поверхности дендритных клеток и Т-лимфоцитов, этот белок может влиять на течение воспалительной реакции. Семафорин-3А способствует ее подавлению, уменьшая инфильтрацию ткани CD4⁺ Т-лимфоцитами, а также продукцию ими ИЛ-4 (Tordjman R., Lepelletier Y., Lemarchandel V. et al., 2002; Lepelletier Y., Moura I.C., Hadj-Slimane R. et al., 2006). В связи с этим снижение экспрессии семафорина-3А способствует пролиферации Т-лимфоцитов и формированию воспалительного инфильтрата в коже (Lepelletier Y., Moura I.C., Hadj-Slimane R. et al., 2006; Catalano A., Caprari P., Moretti S. et al., 2006; Suzuki K., Kumanogoh A., Kikutani H., 2008).

Таким образом, выраженность иннервации кожи чувствительными нервными волокнами, способными принимать участие в развитии воспалительной реакции, выделяя провоспалительные нейропептиды и экспрессируя пруритоцептивные рецепторы, зависит от баланса между веществами, стимулирующими рост нервных волокон, – нейротрофина фактора роста нервов и эпидермального фактора роста амфирегулина и веществами, угнетающими его, –

фактора редукции нервов семафорина-3А. Имеющиеся данные указывают на то, что белки факторы роста – фактор роста нервов и амфирегулин не только вызывают рост нервных волокон, но и способствуют развитию воспалительной реакции. Они повышают пролиферацию участвующих в патогенезе атопического дерматита и псориаза Т-лимфоцитов и кератиноцитов, могут повышать содержание в коже медиаторов воспаления, способствуя их выделению тучными клетками, базофилами, эозинофилами. Фактор редукции нервов семафорин-3А обладает противоположным действием и не только уменьшает выраженность иннервации, но и уменьшает пролиферацию Т-лимфоцитов, способствуя подавлению воспалительной реакции.

В связи с этим белки факторы роста – фактор роста нервов и амфирегулин, а также фактор редукции нервов семафорин-3А, определяющие состояние и выраженность иннервации кожи могут влиять на выраженность воспалительной реакции и принимать участие в патогенезе атопического дерматита и псориаза. Учитывая влияние периферической нервной системы на развитие и течение воспалительной реакции в коже, актуальным является изучение роли нейропептидов, белков факторов роста и периферической нервной системы кожи в патогенезе атопического дерматита и псориаза.

1.5. Уровень содержания нейропептидов и факторов роста в крови больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом.

В связи с тем, что нейропептиды субстанция Р и пептид, связанный с геном кальцитонина, (CGRP), а также белки факторы роста могут способствовать развитию воспаления и участвовать в патогенезе хронических воспалительных дерматозов, проводились исследования, в которых определялось их содержание в крови больных атопическим дерматитом и псориазом.

При обследовании больных атопическим дерматитом в Японии было выявлено повышение уровня содержания субстанции Р в сыворотке крови (Toyoda M., Nakamura M., Makino T. et al., 2002; Hosokava C., Takeuchi S., Furue M., 2009). Обнаружен повышенный уровень содержания пептида, связанного с

геном кальцитонина, (CGRP) в плазме крови больных атопическим дерматитом (Hodeib A., El-Samad Z.A., Hanafy H. et al., 2010). Отмечен более высокий уровень пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) в плазме крови больных атопическим дерматитом, испытывающих интенсивный зуд, по сравнению с больными с незначительным зудом (Salomon J., Baran E., 2008). В плазме крови больных атопическим дерматитом был обнаружен также повышенный уровень содержания фактора роста нервов (Groneberg D.A., Serowka F., Peckenschneider N. et al., 2005; Toyoda M., Nakamura M., Makino T. et al., 2002; Raap U., Werfel T., Goltz C. et al., 2006).

Кроме того, была выявлена положительная корреляция между концентрацией фактора роста нервов, субстанции P в сыворотке крови и степенью тяжести атопического дерматита (Toyoda M., Nakamura M., Makino T. et al., 2002; Wang I.J., Hsieh W.S., Guo Y.L. et al., 2008; Hodeib A., El-Samad Z.A., Hanafy H. et al., 2010). В связи с этим было сделано предположение, что уровень этих веществ в сыворотке крови может быть маркером тяжести атопического дерматита (Toyoda M., Nakamura M., Makino T. et al., 2002; Wang I.J., Hsieh W.S., Guo Y.L. et al., 2008).

Однако результаты дальнейших исследований не подтвердили патогенетической значимости уровня содержания нейропептидов и нейротрофинов в крови больных атопическим дерматитом. Другие авторы не обнаружили изменений содержания фактора роста нервов и субстанции P у больных атопическим дерматитом по сравнению со здоровыми лицами (Schulte-Herbrüggen O., Fölster-Holst R., von Elstermann M. et al., 2007). Больше того, при обследовании пациентов с атопическим дерматитом в США оказалось, что содержание фактора роста нервов в сыворотке крови больных понижено (Paprociu A.D., Wang H., Nattkemper L. et al., 2007).

В исследованиях содержания нейропептидов субстанции P и CGRP в плазме крови больных псориазом был выявлен повышенный уровень нейропептида CGRP, однако он оставался повышенным и после проведенной терапии (Reich A., Orda A., Wiśnicka B., Szepietowski J.C., 2007; Reich A., Orda A., Wiśnicka B.,

Szepietowski J.C., 2007). Статистически значимых различий уровня содержания субстанции P в плазме крови больных псориазом от контроля не было выявлено (Reich A., Orda A., Wiśnicka B., Szepietowski J.C., 2007; Reich A., Orda A., Wiśnicka B., Szepietowski J.C., 2007).

Таким образом, несмотря на то, что в первых исследованиях уровня содержания в плазме крови больных атопическим дерматитом была выявлена связь между степенью тяжести заболевания и уровнем содержания фактора роста нервов и субстанции P, убедительные данные о патогенетической и прогностической значимости содержания нейропептидов и нейротрофинов в крови больных атопическим дерматитом и псориазом отсутствуют. Одной из возможных причин противоречивости данных об уровне содержания фактора роста нервов в крови больных атопическим дерматитом могут быть этнические различия пациентов, включавшихся в исследования. Кроме того, данные об уровне содержания фактора роста нервов в крови больных атопическим дерматитом могли быть искажены наличием в сыворотке крови антител против фактора роста нервов, способных связывать этот нейротрофин (Schulte-Herbrüggen O., Fölster-Holst R., von Elstermann M. et al., 2007). В этом случае фактор роста нервов может не обнаруживаться из-за образования комплексов фактор роста нервов/антитело к фактору роста нервов (Dicou E., Perrot S., Menkes C.J. et al., 1996). Имеющиеся данные о содержании нейропептидов субстанции P и CGRP в плазме крови больных псориазом не позволяют сделать вывод об их значении в развитии воспаления и зуда.

1.6. Продукция нейропептидов (субстанция P и пептид, связанный с геном кальцитонина) и факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин и фактор редукции нервов семафорин-3А) в коже больных атопическим дерматитом и псориазом.

Имеются отдельные данные о продукции нейропептидов и белков факторов роста в коже больных атопическим дерматитом и псориазом.

У больных атопическим дерматитом выявлена повышенная экспрессия в

коже нейропептидов субстанции P и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) в нервных волокнах в зоне дермо-эпидермального соединения и в эпидермисе (Ostlere L.S., Cowen T., Rustin M.H., 1995; Pincelli C., Fantini Massimi P. et al., 1990; Jarvikallio A., Harvima I.T., Naukkarinen A., 2003). Однако данным о повышении уровня продукции субстанции P в коже больных атопическим дерматитом противоречат результаты исследования F. Fantini и соавт. (1992), которые обнаружили пониженное содержание субстанции P в коже больных атопическим дерматитом (Fantini F., Pincelli C., Romualdi P. et al., 1992). Значение субстанции P в патогенезе заболевания было подтверждено в экспериментальной модели трансгенных мышей с проявлениями атопического дерматита, у которых отсутствовала экспрессия рецептора субстанции P NK1. Было обнаружено, что у мышей в коже которых отсутствовала экспрессия рецептора субстанции P NK1, уменьшалась как выраженность воспалительных изменений кожи, так и интенсивность зуда (Pavlovich S., Daniltchenko M., Tobin D.J. et al., 2008).

При изучении продукции нейротрофина фактора роста нервов в коже больных атопическим дерматитом был выявлен ее повышенный уровень в эпидермисе (Dou Y.C., Hagstromer L., Emtestam L., Johansson O., 2006; Tominaga M., Tengara S., Kamo A. et al., 2009; Yamaguchi J., Aihara M., Kobayashi Y. et al., 2009). Выявлена положительная корреляция между выраженностью кожных проявлений (эритемы и ксероза кожи) у больных атопическим дерматитом и уровнем продукции ФРН в коже (Yamaguchi J, Aihara M, Kobayashi Y et al., 2009). Обнаружено, что интенсивность зуда у больных атопическим дерматитом также ассоциирована с уровнем продукции фактора роста нервов в эпидермисе (Rukwied R.R., Main M., Weinkauff B., Schmelz M., 2013; Tominaga M, Tengara S, Kamo A et al., 2009; Yamaguchi J., Aihara M., Kobayashi Y. et al., 2009). Предполагается, что ФРН повышает чувствительность нервных окончаний у больных атопическим дерматитом и, следовательно, усиливает зуд (Rukwied R.R., Main M., Weinkauff B., Schmelz M., 2013).

Помимо повышения продукции ФРН у больных атопическим дерматитом было обнаружено уменьшение экспрессии в эпидермисе антагониста ФРН –

семафорина-3А (Tominaga M., Ogawa H., Takamori K., 2008; Yamaguchi J., Aihara M., Kobayashi Y. et al., 2009). Предполагается, что на фоне снижения экспрессии семафорина-3А и повышения экспрессии ФРН в эпидермисе при атопическом дерматите может происходить разрастание воспринимающих зуд нервных С-волокон, приводя к усилению зуда (Tominaga M., Ogawa H., Takamori K., 2008; Raychaudhuri S.P., Jiang W.Y., Raychaudhuri S.P., 2008).

Данные об экспрессии амфирегулина при атопическом дерматите получены в экспериментальных исследованиях с использованием мышей NC/NGa, которые являются моделью атопического дерматита. Было показано, что экспрессия амфирегулина повышается в эпидермисе NC/NGa мышей с проявлениями атопического дерматита, что указывает на возможное участие амфирегулина в патогенезе заболевания (Tominaga M., Ozawa S., Ogawa H., Takamori K., 2007).

Эктопическая иннервация эпидермиса может запускать у больных атопическим дерматитом порочный круг зуд-расчёсывание-зуд (Sugiura H., Omoto M., Hirota Y. et al., 1997). Повреждение барьера кожи, вызываемое расчёсыванием, может индуцировать повышение экспрессии ФРН, что в дальнейшем обеспечит дальнейшее повышение иннервации эпидермиса. Предполагается, что увеличение плотности иннервации в эпидермисе при атопическом дерматите может, по крайней мере, частично быть ответственным за развитие антигистамин-резистентного зуда (Tominaga M., Ozawa S., Ogawa H., Takamori K., 2007).

При псориазе отмечались изменения уровня экспрессии нейропептидов и их рецепторов в различных слоях кожи (Reich A., Orda A., Wiśnicka B., Szepietowski J.C., 2007; Arck P., Paus R., 2006; Eedy D.J., Johnston C.F., Shaw C., Buchanan K.D., 1991; Naukkarinen A., Harvima I., Paukkonen K. et al., 1993; Chan J., Smoller B.R., Raychaudhuri S.P. et al., 1997; Jiang W.-Y., Raychaudhuri S.P., Farber E.M., 1998; Staniek V., Doutremepuich J.-D., Schmitt D. et al., 1999; He Y., Ding G., Wang X. et al., 2000; Amatya B., El-Nour H., Holst M. et al., 2011). Данные об уровне экспрессии субстанции P в коже противоречивы. В ряде исследований было обнаружено повышение содержания субстанции P в поражённой коже больных псориазом. Повышенное содержание субстанции P было выявлено в нервных

волокнах, располагающихся в зоне дермо-эпидермального соединения и проникающих в эпидермис (Chan J., Smoller B.R., Raychaudhuri S.P. et al., 1997; Al'Abadie M.S., Senior H.J., Bleehen S.S., Gawkrödger D.J., 1995; Eedy D.J., Johnston C.F., Shaw C., Buchanan K.D., 1991; Naukkarinen A., Nickoloff B.J., Farber E.M., 1989). Однако А. Anand и соавт. не обнаружили различий содержания субстанции Р в коже больных псориазом и у здоровых лиц (Anand A., Springall D.R., Blank M.A. et al., 1991; Chang S.E., Han S.S., Jung H.J. et al., 2007). В других исследованиях наблюдали пониженное содержание субстанции Р в коже больных псориазом (Glinski W., Glinska-Ferenz M., Pierozynska-Dubowska M., 1991; El-Nour H., Santos A., Nordin M. et al., 2009). Экспрессия рецептора субстанции Р – NK1R в очагах поражения больных псориазом была повышенной (El-Nour H., Santos A., Nordin M. et al., 2009). В пораженной коже больных псориазом обнаружена также повышенная экспрессия рецепторов к пептиду, связанному с геном кальцитонина, (CGRP) (Chang S.E., Han S.S., Jung H.J. et al., 2007).

При псориазе выявлены также изменения продукции фактора роста нервов в коже. Псориаз характеризуется повышенным уровнем продукции ФРН в эпидермисе (Pincelli C., 2000; Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K., 2004; Kou K., Nakamura F., Aihara M. et al., 2012). Описана положительная корреляционная связь между экспрессией ФРН и степенью тяжести псориаза (Nakamura M., Toyoda M., Morohashi M., 2003). Показано, что культуры кератиноцитов, полученных у больных псориазом из мест, свободных от высыпаний, продуцируют в 10 раз больше ФРН, чем кератиноциты, взятые у здоровых людей (Raychaudhuri S.P., Jiang W.Y., Raychaudhuri S.P., 2008). В связи с этим предполагают, что повышенная экспрессия ФРН кератиноцитами является одним из самых ранних событий в развитии псориаза (Hondermarck H., 2008). S. Raychaudhuri и соавт. (2008) считают, что повышенная продукция ФРН кератиноцитами непораженной кожи связана у больных псориазом с развитием феномена Кебнера. У больных псориазом также повышена экспрессия рецептора ФРН – TrkA на чувствительных нервных С-волокнах и на кератиноцитах (Pincelli C., 2000; Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K., 2004; Nakamura M., Toyoda M.,

Morohashi M., 2003).

Предполагается патогенетическое значение амфирегулина в развитии псориаза (Cook P.W., Pittelkow M.R., Keeble W.W. et al., 1992). Индуцированное повышение экспрессии амфирегулина в эпидермисе мышей привело к развитию гиперпролиферативных и воспалительных поражений кожи (Cook P.W., Brown J.R., Cornell K.A., Pittelkow M.R., 2004).

Помимо повышения продукции ФРН у больных псориазом выявлено уменьшение экспрессии его антагониста – семафорина-3А, эффект которого заключается в подавлении разрастания нервных волокон и уменьшении выраженности иннервации кожи (Yamaguchi J., Aihara M., Kobayashi Y. et al., 2009). В других исследованиях было обнаружено уменьшение содержания семафорина-3А в коже больных псориазом, сопровождающимся зудом (Taneda K., Tominaga M., Negi O. et al., 2011; Kou K., Nakamura F., Aihara M. et al., 2012).

Показано, что в коже больных псориазом снижена экспрессия фактора редукции нервов семафорина-3А (Kou K., Nakamura F., Aihara M. et al., 2012). Выявлена отрицательная корреляционная связь между экспрессией в эпидермисе семафорина-3А и интенсивностью зуда и степенью тяжести псориаза (Kou K., Nakamura F., Aihara M. et al., 2012).

Предполагается, что при псориазе на фоне снижения экспрессии семафорина-3А и повышения экспрессии ФРН в эпидермисе может происходить разрастание воспринимающих зуд чувствительных нервных волокон, обуславливая усиление зуда (Raychaudhuri S.P., Jiang W.Y., Raychaudhuri S.P., 2008; Kou K., Nakamura F., Aihara M. et al., 2012). В связи с этим перспективным является изучение белков факторов роста, стимулирующих разрастание нервных волокон в коже, и веществ, тормозящих их рост.

1.7. Возможности медикаментозной и физиотерапевтической коррекции провоспалительных и пруритогенных эффектов нейропептидов и факторов роста, воздействия на периферическую нервную систему кожи: данные

экспериментальных и клинических исследований.

Значение нейропептидов и белков факторов роста, определяющих выраженность иннервации кожи, в патогенезе хронических воспалительных дерматозов может быть подтверждено результатами экспериментальных и клинических исследований, в которых изучалось влияние терапии больных atopическим дерматитом и псориазом на уровень экспрессии этих веществ и выраженность иннервации в коже. В клинических исследованиях, в которых оценивалась эффективность современных методов терапии больных atopическим дерматитом и псориазом, получены данные об их влиянии на интенсивность зуда, выраженность иннервации кожи и уровень экспрессии нейропептидов и белков факторов роста в коже пациентов.

Было показано, что лечение больных atopическим дерматитом и обыкновенным псориазом различными методами фототерапии приводило к регрессу высыпаний (Жилова М.Б., Кубанов А.А., Лесная И.Н. и др., 2010; Монахов С.А., Корчажкина Н.Б., Олисова О.Ю. и др., 2012; Талыбова А.М., Владимирова Е.В., Олисова О.Ю., Владимиров В.В., 2011; Богадельникова А.Е., Олисова О.Ю., Владимиров В.В., Микрюков А.В., 2007; Владимиров В.В., Меньшикова Л.В., Черемухина И.Г. и др., 2004; Бакулев А.Л., Платонова А.Н., Рассказов Я.А., Алипов Н.В., 2012; Олисова О.Ю., Владимиров В.В., Смирнов К.В., Талыбова А.М., 2011). Однако при atopическом дерматите фототерапия способствовала не только разрешению поражения кожи, но и уменьшению зуда (Jekler J., Larkö O., 1988; Jekler J., Larkö O., 1990; von Kobyletzki G., Pieck C., Hoffmann K. et al., 1999; Krutmann J., Diepgen T.L., Luger T.A. et al., 1998; Reynolds N.J., Franklin V., Gray J.C. et al., 2001; Clayton T.H., Clark S.M., Turner D. et al., 2007; Монахов С.А., Корчажкина Н.Б., Олисова О.Ю., 2012; Олисова О.Ю., Владимиров В.В., Мураховская Е.К., 2013). Терапевтический эффект фототерапии больных atopическим дерматитом связывали с ее противовоспалительным действием. Обнаружено, что фототерапия приводит к уменьшению связывания IgE тучными клетками в дерме, ингибированию миграции клеток Лангерганса из эпидермиса, снижению выраженности воспалительного инфильтрата в дерме

(Grabbe J., Welker P., Humke S. et al., 1996; Piletta P.A., Wirth S., Hommel L. et al., 1996; Горячева Т.А., Самсонов В.А., Катунина О.Р., 2009; Горячева Т.А., Самсонов В.А., Катунина О.Р., Волнухин В.А., 2009; Жилова М.Б., Волнухин В.А., 2014). Однако противозудный эффект фототерапии объясняют также ее способностью уменьшать количество нервных волокон в эпидермисе (Wallengren J., Sundler F., 2004).

Способность УФ облучения уменьшать выраженность иннервации кожи была показана в мышинной модели сухой кожи (Kamo A, Tominaga M., Tengara S. et al., 2011). При использовании фототерапии для лечения больных атопическим дерматитом и псориазом было выявлено, что снижение выраженности зуда у пациентов сопровождалось уменьшением числа нервных волокон в коже, особенно в эпидермисе (Wallengren J., Sundler F., 2004; Tominaga M, Tengara S., Kamo A. et al., 2009). Наиболее значительное уменьшение количества нервных волокон в эпидермисе было отмечено при использовании ультрафиолетового излучения эксимерного лазера (Kamo A., Tominaga M., Tengara S. et al., 2011).

В экспериментах с мышами, у которых аппликациями ацетона вызывали сухость кожи, было обнаружено, что ПУВА-терапия и узкополосная фототерапия вызывали увеличение экспрессии семафорина-3А и снижение экспрессии ФРН (Kamo A, Tominaga M., Tengara S. et al., 2011). Предполагается, что вызванное ПУВА-терапией устранение дисбаланса между уровнями продукции в коже больных атопическим дерматитом семафорина-3А и ФРН способствует улучшению состояния пациентов (Tominaga M., Tengara S., Kamo A. et al., 2009).

Известна эффективность терапии больных атопического дерматита топическими ингибиторами кальциневрина пимекролимусом и такролимусом, которые не только способствуют регрессу высыпаний, но и значительно уменьшают зуд (Кубанова А.А., Прошутинская Д.В., Текучева Л.В., Авдиенко И.Н., 2010; Прошутинская Д.В., Бутарева М.М., Иноятова Л.А., 2013; Кочергин Н.Г., 2013; Самцов А.В., Сухарев А.В., Патрушев А.А. и др., 2012; Бакулев А.Л., Кравченя С.С., 2012; Boguniewicz M., Fiedler V.C., Raimer S. et al., 1998; Hanifin J.M., Ling M.R., Langley R. et al., 2001; Hon K.L., Lam M.C., Leung T.F. et al., 2007;

Paller A.S., Lebwohl M., Fleischer A.B. Jr et al., 2005; Kempers S., Boguniewicz M., Carter E. et al., 2004; Fleischer A.B. Jr, Boguniewicz M., 2010). Показано, что 0,1% мазь такролимуса более эффективно уменьшала интенсивность зуда у больных atopическим дерматитом, чем 1,0% мазь гидрокортизона ацетата и 0,1% аклометазона дипропионата (Reitamo S., Van Leent E.J., Ho V. et al., 2002; Nakagawa H., 2006).

Первоначально противозудное действие такролимуса связывали с его противовоспалительным эффектом (Ständer S., Luger T., 2003; Ring J., Alomar A., Bieber T. et al., 2012). Показано, что после топической терапии такролимусом в коже больных atopическим дерматитом снижалась выраженность инфильтрации дермы Т- и В-лимфоцитами, эозинофилами (Simon D., Vassina E., Yousefi S. et al., 2004). Уменьшение выраженности лимфоцитарного инфильтрата дермы сопровождалось снижением продукции ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, интерферона-гамма и фактора некроза опухоли- α (Reynolds N.J., Al-Daraji W.I., 2002; Simon D., Vassina E., Yousefi S. et al., 2004; Caproni M., Torchia D., Antiga E. et al., 2007; Park C.W., Lee B.H., Han H.J. et al., 2005). Однако в настоящее время противозудный эффект такролимуса объясняется его прямым действием на пруритоцептивные нервные окончания в эпидермисе больных (Pereira U., Boulais N., Lebonvallet N. et al., 2010; Patel T., Yosipovitch G., 2010).

Показано также, что наружное лечение больных atopическим дерматитом 0,03% мазью такролимуса приводило к уменьшению в эпидермисе и дерме клеток, содержащих ФРН и субстанцию Р (Kim H.O., Lee C.H., Ahn H.K., Park C.W., 2009). Поэтому предполагается, что противозудное действие такролимуса может быть связано с ингибированием выделения субстанции Р в дерму (Inagaki N., Shiraishi N., Igeta K. et al., 2010).

Блокада нейрокининового рецептора субстанции Р NK1R также приводила к уменьшению зуда. В экспериментах показана способность препарата BИF 1139 CL, который является антагонистом рецептора субстанции Р – NK1R, уменьшать зуд у мышей – модели atopического дерматита (Ohmura T., Hayashi T., Satoh Y. et al., 2004).

Селективный высокоаффинный антагонист нейрокининового рецептора-1 NK1R апрепитант (Quartara L., Altamura M., 2006) был создан как противорвотное средство для больных с новообразованиями, у которых во время химиотерапии развиваются тошнота и рвота (Dando T.M., Perry C., 2004; Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J. et al., 2003). Было обнаружено, что использование апрепитанта для предупреждения тошноты и рвоты при проведении химиотерапии больных Т-клеточной лимфомой кожи, приводило также к уменьшению зуда у пациентов (Duval A., Dubertret L., 2009; Booken N., Heck M., Nicolay J.P. et al., 2011). Сообщалось об эффективности апрепитанта как противозудного средства у больных метастатической саркомой и раком молочной железы, при зуде, индуцированном эрлотинибом, при узловатом пруриго и при хроническом рефрактерном зуде (Vincenzi B., Fratto M.E., Santini D., Tonini G., 2010; Vincenzi B., Tonini G., Santini D., 2010; Ständer S., Siepmann D., Herrgott I. et al., 2010). Противозудный эффект апрепитанта был отмечен у 80% больных с зудящими дерматозами и проявлялся уже на второй день терапии (Ständer S., Siepmann D., Herrgott I. et al., 2010). В связи с быстрым проявлением противозудного эффекта препарата предполагается, что апрепитант оказывает прямое воздействие на механизмы развития зуда (Ständer S., Siepmann D., Herrgott I. et al., 2010).

Предполагается, что противозудный эффект апрепитанта реализуется главным образом в коже, а не в центральной нервной системе (Ständer S., Siepmann D., Herrgott I. et al., 2010; Cevikbas F., Steinhoff M., Ikoma A., 2011). В мышинной модели атопического дерматита выявлены эффекты апрепитанта, которые могут лежать в основе его противозудного действия при хронических дерматозах: уменьшение числа содержащих субстанцию Р нервных волокон в поражённых участках кожи, а также снижение уровня сывороточного IgE (Lee J.H., Cho S.H., 2011). Тем не менее, считается, что эффективность апрепитанта как противозудного средства необходимо подтвердить в рандомизированных контролируемых исследованиях (Teu H.L., Yosipovitch G., 2011).

Несмотря на то, что существующие методы терапии больных дерматозами могут уменьшать зуд, широкий спектр биологических эффектов, которыми они

обладают, не позволяет рассматривать их как средства, предназначенные для купирования зуда. Значением периферической нервной системы кожи в развитии зуда обусловлено то, что разрабатываемые в настоящее время методы таргетной терапии зуда нацелены на уменьшение выраженности иннервации кожи.

В экспериментах на мышах NC/Nga – модели атопического дерматита было показано, что уменьшить интенсивность зуда может блокирование эффектов ФРН. После внутрибрюшинного введения мышам антител к ФРН было отмечено уменьшение количества нервных волокон в эпидермисе, прекращалось появление высыпаний атопического дерматита, снижалась интенсивность зуда (Takano N., Sakurai T., Kurachi M., 2005). Было показано, что антагонисты рецептора ФРН – TrkA препараты K252a и AG879 значительно улучшают состояние кожи и уменьшают интенсивность зуда у мышей NC/Nga, что связывается со снижением числа нервных волокон в эпидермисе (Takano N., Arai I., Kurachi M., 2003; Takano N., Sakurai T., Kurachi M., 2005; Takano N., Sakurai T., Ohashi Y., Kurachi M., 2007). Было также выявлено, что добавление препарата K252a в культуру кератиноцитов человека приводит к снижению их пролиферации (Pincelli C., Naake A.R., Benassi L. et al., 1997).

Об участии фактора роста нервов в патогенезе псориаза свидетельствуют результаты исследований с использованием мышей – экспериментальной модели псориаза, которую получали при пересадке иммунодефицитным мышам кожи человека, больного псориазом. После применения блокатора высокоаффинного рецептора ФРН TrkA препарата K252a у мышей был отмечен регресс клинических и гистологических признаков псориаза (Raychaudhuri S.P., Sanyal M., Weltman H. et al., 2004). В экспериментах с мышами – моделью псориаза было также обнаружено, что эпидермальный фактор роста амфирегулин ингибирует развитие гиперплазии эпидермиса (Bhagavathula N., Nerusu K.C., Fisher G.J. et al., 2005). При добавлении антитела к амфирегулину в монослойную культуру кератиноцитов был выявлен ингибирующий эффект этих антител на пролиферацию кератиноцитов (Bhagavathula N., Nerusu K.C., Fisher G.J. et al., 2005).

Перспективным подходом к терапии зуда является использование рекомбинантного семафорина-3А. В экспериментах было обнаружено, что использование рекомбинантного семафорина-3А значительно уменьшает интенсивность зуда и приводит к улучшению состояния кожи у мышей NC/Nga – животной модели атопического дерматита (Yamaguchi J., Nakamura F., Aihara M. et al., 2008; Ikezawa Z., Komori J., Ikezawa Y. et al., 2010; Negi O., Tominaga M., Tengara S. et al., 2012).

В экспериментах с мышами NC/Nga терапевтическая эффективность мази, содержащей рекомбинантный семафорин-3А, в отношении проявлений атопического дерматита и зуда, была выше, чем у топических препаратов бетаметазона и такролимуса (Negi O., Tominaga M., Tengara S. et al., 2012). Внутрикожное введение раствора рекомбинантного семафорина-3А мышам NC/Nga также уменьшало выраженность клинических проявлений атопического дерматита и приводило к уменьшению зуда (Yamaguchi J., Nakamura F., Aihara M. et al., 2008). После введения семафорина-3А в очагах поражения кожи было выявлено уменьшение толщины эпидермиса, количества нервных волокон в эпидермисе, выраженности воспалительного инфильтрата и продукции ИЛ-4 (Yamaguchi J., Nakamura F., Aihara M. et al., 2008; Negi O., Tominaga M., Tengara S. et al., 2012). В связи с этим считается, что семафорин-3А, ингибируя рост и распространения с-волокон в эпидермисе, может стать эффективным средством лечения рефрактерного зуда, устраняющим повышенную чувствительность нервных с-волокон к действию пруритогенных стимулов (Ikezawa Z., Komori J., Ikezawa Y. et al., 2010).

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований указывают на способность веществ, блокирующих эффекты нейропептидов и белков факторов роста, уменьшать выраженность иннервации кожи и приводить к улучшению состояния кожи и уменьшению зуда в экспериментальной модели атопического дерматита и псориаза и у больных этими заболеваниями. Данные отдельных исследований с использованием экспериментальной модели атопического дерматита указывают также на

способность фактора редукции нервов семафорина-3А уменьшать выраженность иннервации кожи и интенсивность зуда. В связи с этим представляется актуальным изучение роли нейропептидов и белков факторов роста в патогенезе хронических воспалительных дерматозом – атопического дерматита и обыкновенного псориаза.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в период с 2012 г. по 2016 г. Под наблюдением находились 90 больных атопическим дерматитом и 90 больных обыкновенным псориазом, получавших лечение в условиях круглосуточного стационара. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц (Рисунок 1).

2.1. Оценка степени тяжести заболевания у больных атопическим дерматитом (SCORAD), определение интенсивности зуда с помощью визуальной аналоговой шкалы

Среди 90 больных атопическим дерматитом было 46 женщин и 44 мужчины в возрасте от 18 до 43 лет. Длительность заболевания у больных атопическим дерматитом составляла от 2 до 40 лет, количество обострений болезни – от 2 до 5 в год. Аллергологический анамнез был положительным у 66 (73,3%) больных атопическим дерматитом.

У больных атопическим дерматитом степень тяжести заболевания определяли с помощью индекса SCORAD. Для расчета индекса SCORAD у больных атопическим дерматитом определяли площадь поражения кожного покрова, выраженность кожного процесса и субъективных симптомов (нарушение сна и выраженность зуда).

Площадь поражения кожного покрова оценивали в баллах, используя правило «ладони». Для определения выраженности кожного процесса оценивали 6 клинических симптомов заболевания: эритему, отек/папулезные элементы, корки/мокнутые, эксфолиации, лихенификацию, сухость кожи.

Каждый из перечисленных признаков оценивали визуально и пальпаторно на участке кожи, где он наиболее выражен, по 4-х балльной шкале: 0 баллов – симптом отсутствует, 1 – симптом слабо выражен, 2 – симптом выражен умеренно, 3 – симптом резко выражен. Оценку сухости кожи проводили на участках непораженной кожи. Полученные баллы суммировали. Таким образом, интенсивность кожного процесса может варьировать от 0 до 18 баллов.

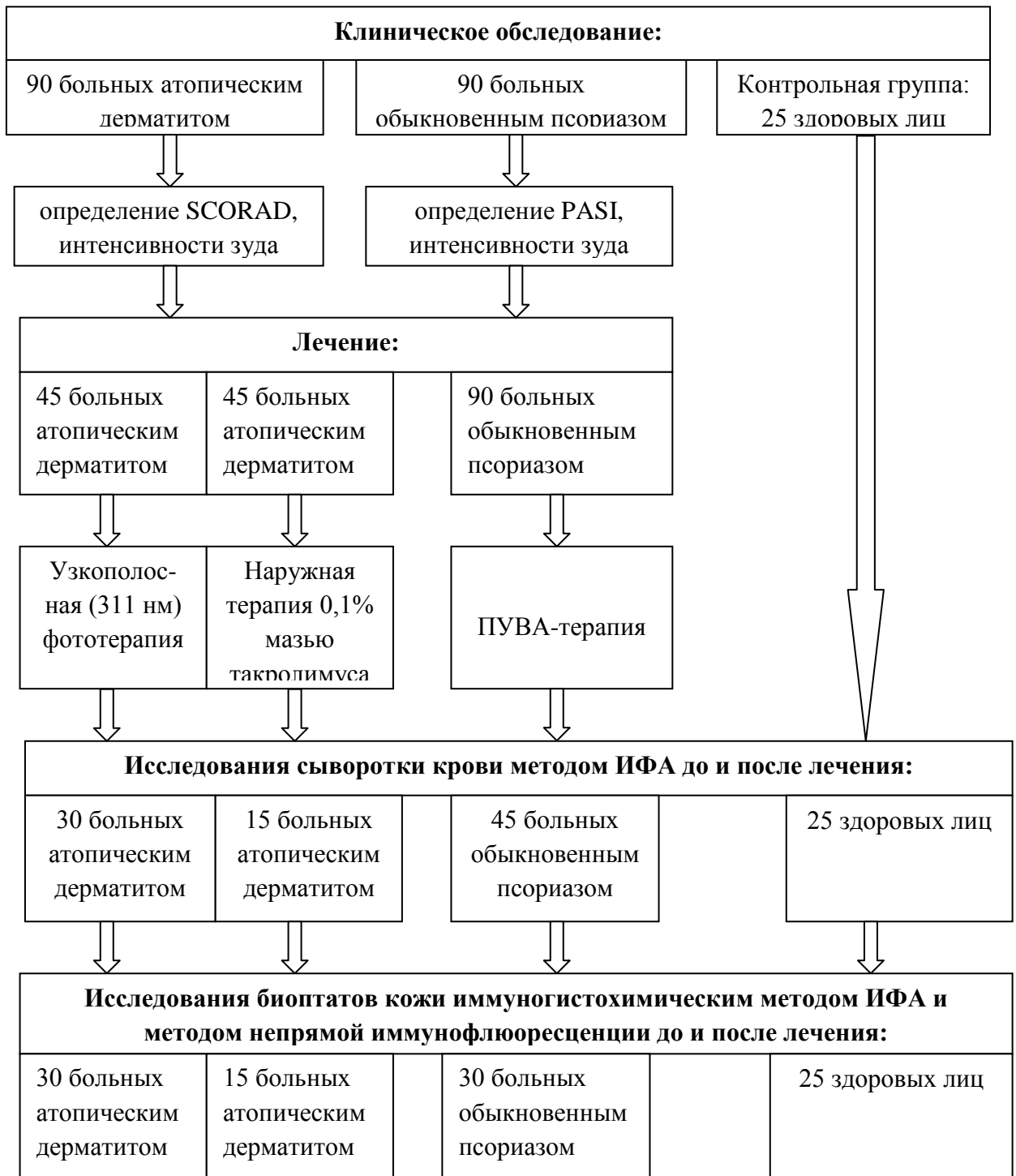


Рисунок 1 – Схема исследования

Оценка выраженности нарушения сна и интенсивности зуда больными атопическим дерматитом проводилась самостоятельно после предварительного подробного объяснения врача. Пациенту предлагали оценить интенсивность зуда и нарушения сна за последние трое суток. Для каждого исследуемого признака

использовали шкалу с делениями от 0 до 10, в которой ноль баллов соответствует критерию «отсутствия признака», а 10 баллов – «максимальной степени выраженности признака». Пациент указывал на шкале точку, соответствующую степени выраженности каждого признака. Полученные результаты суммировали. Таким образом, указанные выше субъективные признаки могут быть оценены в баллах от 0 до 20.

Расчет индекса проводили по формуле $SCORAD=A/5+7\times B/2+C$, где:

A – площадь пораженной кожи, в %;

B – сумма баллов объективных признаков (эритема, отек, корки/мокнутые, эскориации, лихенификация, сухость);

C – сумма баллов субъективных признаков (зуд, потеря сна).

Значение индекса SCORAD может варьировать от 0 до 103.

Степень тяжести атопического дерматита расценивали как легкую, если SCORAD был менее 20, как среднюю, если индекс SCORAD составлял от 20 до 40, и как тяжелую, если индекс SCORAD был выше 40.

2.2. Лечение больных атопическим дерматитом методом узкополосной средневолновой фототерапии с длиной волны 311 нм или 0,1% мазью такролимуса наружно

В зависимости от назначавшегося лечения больные атопическим дерматитом были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, половому составу, длительности и тяжести заболевания и интенсивности зуда. Первую группу составили 45 больных (24 женщин и 21 мужчин в возрасте от 18 до 43 лет), которым назначали узкополосную (311 нм) фототерапию. Курс узкополосной (311 нм) фототерапии проводили с использованием ультрафиолетовой кабины Waldmann UV 7001K «Herbert Waldmann GmbH & Co. KG» (Германия), укомплектованной лампами TL-01, излучающими в диапазоне 310–315 нм с максимумом эмиссии на длине волны 311 нм. Начальные дозы облучения варьировали от 0,05 до 0,15 Дж/см². Процедуры проводили с режимом 4 раза в неделю, каждую или каждую вторую процедуру разовую дозу

увеличивали на 0,05–0,1 Дж/см².

Критерии включения в группу больных атопическим дерматитом, получавших лечение методом узкополосной (311 нм) фототерапии:

- наличие у пациента атопического дерматита средней и тяжелой степени тяжести (SCORAD>20);
- возраст пациента не менее 18 лет
- любой пол;
- отсутствие сифилиса, ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С на основании выполненных скрининговых лабораторных тестов;
- заключение терапевта, эндокринолога, гинеколога (у женщин) об отсутствии противопоказаний к ультрафиолетовой терапии;
- отсутствие беременности и грудного вскармливания, использование адекватных методов контрацепции на период проведения терапии.

Критерии исключения больных атопическим дерматитом из группы получавших лечение методом узкополосной (311 нм) фототерапии:

- возраст младше 18 лет;
- непереносимость ультрафиолетового излучения;
- наличие заболеваний, ассоциированных с повышенной чувствительностью к ультрафиолетовому облучению (красная волчанка, дерматомиозит, порфирия, пигментная ксеродерма, синдром наследственного диспластического невуса, альбинизм, синдром Кокейна, синдром Горлина).
- наличие злокачественных и доброкачественных новообразований,
- предшествующая терапия ионизирующим излучением, препаратами мышьяка;
- злокачественная меланома в анамнезе;
- наличие соматических заболеваний в стадии обострения или декомпенсации;
- заболевания центральной нервной системы
- заболевания крови;

- наличие тяжелого инфекционного процесса, например, сепсиса, абсцесса, туберкулеза;
- беременность или грудное вскармливание.

Во вторую группу были включены 45 больных атопическим дерматитом (22 женщины и 23 мужчины в возрасте от 18 до 41 лет), которым проводили наружную терапию 0,1% мазью такролимуса. Мазь наносили на очаги поражения кожи 2 раза в сутки. Длительность курса терапии составила 4 недели.

Лечение проводили в течение 28 дней, после чего повторно оценивали состояние больных.

Критерии включения в группу больных атопическим дерматитом, получавших наружное лечение 0,1% мазью такролимуса:

- наличие у пациента атопического дерматита средней или тяжелой степени тяжести (SCORAD>20);
- возраст пациента не менее 18 лет,
- любой пол;
- отсутствие беременности и грудного вскармливания, использование адекватных методов контрацепции на период проведения терапии;

Критерии исключения больных атопическим дерматитом из группы получавших наружное лечение 0,1% мазью такролимуса:

- возраст менее 18 лет;
- эритродермия;
- повышенная чувствительность к такролимусу, компонентам препарата, макролидам;
- беременность или грудное вскармливание.

2.3. Оценка степени тяжести заболевания у больных обыкновенным псориазом (PASI), определение интенсивности зуда с помощью визуальной аналоговой шкалы

Под наблюдением находились 90 больных обыкновенным псориазом (29 женщин и 61 мужчин в возрасте от 21 до 68 лет). У больных псориазом для

определения степени тяжести заболевания рассчитывали значение PASI (Psoriatic Area and Severity Index), основанное на оценке распространенности высыпаний и степени выраженности эритемы, инфильтрации и шелушения в очагах поражения. Каждый из перечисленных признаков оценивали визуально и пальпаторно на участке кожи, где он наиболее выражен, по 4-х балльной шкале: 0 баллов – симптом отсутствует, 1 – симптом слабо выражен, 2 – симптом выражен умеренно, 3 – симптом резко выражен.

Расчет PASI проводили по формуле:

$$\begin{aligned} \text{PASI} = & 0,1 \times (\text{Э головы} + \text{И головы} + \text{Ш головы}) \times \text{А головы} + \\ & 0,3 \times (\text{Э туловища} + \text{И туловища} + \text{Ш туловища}) \times \text{А туловища} + \\ & 0,2 \times (\text{Э верхних конечностей} + \text{И верхних конечностей} + \text{Ш верхних} \\ & \text{конечностей}) \times \text{А верхних конечностей} + \\ & 0,4 \times (\text{Э нижних конечностей} + \text{И нижних конечностей} + \text{Ш нижних} \\ & \text{конечностей}) \times \text{А нижних конечностей}, \text{ где:} \end{aligned}$$

Э – эритема,

И – инфильтрация,

Ш – шелушение, выраженные в числовых значениях от 0 до 4 (0 – отсутствие проявлений, 1 – незначительные проявления, 2 – умеренные проявления, 3 – выраженные проявления, 4 – очень выраженные проявления);

А – числовой показатель площади поражения определенной области кожного покрова (голова, туловище, верхние и нижние конечности) в числовых значениях от 0 до 6 (0 – отсутствие поражений, 1 – от 1 до 9%; 2 – от 10 до 29%; 3 – от 30 до 49%; 4 – от 50 до 69%; 5 – от 70 до 89%; 6 – от 90 до 100%).

Степень тяжести псориаза оценивали как легкую, если индекс PASI был меньше 10, как среднюю, если PASI составлял от 10 до 20, как тяжелую, если PASI превышал 20.

Для определения интенсивности зуда у больных atopическим дерматитом и обыкновенным псориазом использовали визуальную аналоговую шкалу. Интенсивность зуда определялась больными самостоятельно. Пациент указывал на шкале от 0 до 10 баллов точку, соответствующую интенсивности зуда.

Отсутствию зуда соответствовало 0 баллов. Слабый зуд соответствовал 1–3 баллам, умеренный – 4–7 баллам, выраженный – 8–10 баллам.

2.4. Лечение больных обыкновенным псориазом методом ПУВА-терапии

90 больным обыкновенным псориазом проводили курс ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора. В качестве фотосенсибилизатора перорально применяли препарат амми большой плоды фурукумарины – *Аммифурин*[™] (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Россия). В качестве источников ультрафиолетового излучения использовали ультрафиолетовые кабины Waldmann UV 7001K, укомплектованные лампами для ПУВА-терапии (F85/100W-PUVA) производства фирмы «Herbert Waldmann GmbH & Co. KG» (Германия). Учитывая распространенность высыпаний, проводили облучение всего кожного покрова с экранированием слизистых оболочек, половых органов, сосков, мочек ушей, губ. Больные обыкновенным псориазом получали препарат Аммифурин перорально в дозе 0,8 мг/кг массы тела за 2 часа до облучения длинноволновым ультрафиолетовым светом. Начальную дозу УФА назначали в зависимости от индивидуальной чувствительности больного к сочетанному применению фотосенсибилизаторов и длинноволнового ультрафиолетового света или в зависимости от типа кожи (по классификации Т. Б. Фитцпатрика) и степени загара.

При дозировании облучения в зависимости от типа кожи и степени загара больного начальная доза составляла 0,25–1,0 Дж/см². Процедуры проводили 4 раза в неделю. Разовую дозу облучения увеличивали каждую или каждую вторую процедуру на 0,25–1,0 Дж/см². Курс лечения составлял 16 процедур.

Критерии включения в группу больных обыкновенным псориазом, получавших лечение методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора:

- наличие у пациента обыкновенного псориаза средней или тяжелой степени тяжести (PASI>10);

- возраст пациента не менее 18 лет;
- любой пол;
- отсутствие беременности и грудного вскармливания;
- отсутствие сифилиса, ВИЧ, гепатитов В и С на основании выполненных скрининговых лабораторных тестов;
- заключение терапевта, офтальмолога, эндокринолога, гинеколога (у женщин) об отсутствии противопоказаний к ультрафиолетовой терапии.

Критерии исключения больных обыкновенным псориазом из исследования:

- возраст младше 18 лет;
- непереносимость ультрафиолетового излучения и фотосенсибилизаторов;
- наличие заболеваний, ассоциированных с повышенной чувствительностью к ультрафиолетовому облучению (красная волчанка, дерматомиозит, порфирия, пигментная ксеродерма, синдром наследственного диспластического невуса, альбинизм, синдром Кокейна, синдром Горлина).
- повышенная чувствительность к препарату амми большой плодов фурукумарины;
- наличие злокачественных и доброкачественных новообразований,
- предшествующая терапия ионизирующим излучением, препаратами мышьяка;
- злокачественная меланома в анамнезе;
- наличие соматических заболеваний в стадии обострения или декомпенсации;
- заболевания центральной нервной системы
- заболевания крови;
- наличие тяжелого инфекционного процесса, например, сепсиса, абсцесса, туберкулеза;
- беременность или грудное вскармливание.

Оценку эффективности проводимой терапии больных обыкновенным псориазом проводили после курса лечения на основании динамики Индекса распространенности и тяжести поражения кожи при псориазе (PASI).

Эффективность проводимой терапии вычислялась по следующей формуле:

$(\text{PASI до лечения} - \text{PASI после лечения}) \times 100\% / \text{PASI до лечения}$

Снижение индекса PASI менее чем на 75% расценивали как незначительный эффект от проводимого лечения или его отсутствие. Снижение индекса PASI % от 75 до 100% расценивали как выраженный клинический эффект.

2.5. Исследования уровня содержания нейропептидов (субстанция Р и пептид, связанный с геном кальцитонина) и факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин и фактор редукции нервов семафорин-3А) в крови больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом методом ИФА

У 45 больных атопическим дерматитом и 45 больных обыкновенным псориазом дважды (до лечения и через 4 недели терапии) были получены образцы крови для определения уровня содержания в сыворотке крови субстанции Р, пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), амфирегулина, семафорина-3А и фактора роста нервов методом иммуноферментного анализа. Среди 45 больных атопическим дерматитом, у которых были получены образцы крови для проведения исследований методом ИФА, 30 больным была проведена терапия методом узкополосной (311 нм) фототерапии, 15 больным проведена наружная терапия 0,1% мазью такролимуса. Всем 45 больным обыкновенным псориазом, у которых были получены образцы крови для проведения исследований методом ИФА, был проведен курс ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора.

Для проведения исследований образцы венозной крови в объеме 10,0 мл получали в вакуумные пробирки с активатором свертывания. Пробирки с кровью подвергали центрифугированию в течение 10 минут при скорости вращения ротора 3000 оборотов в минуту и температуре 4°C. Сыворотку крови переносили в микропробирки типа эппендорф с крышками, укупоривали их и размещали в штативах, которые непосредственно после получения биобразцов помещали в низкотемпературный морозильник и хранили при температуре минус 70–80°C до

начала проведения исследования. Перед исследованием пробирки с образцами сыворотки крови выдерживали при комнатной температуре до полного оттаивания и обеспечивали тщательное перемешивание их содержимого на вортексе марки «Microspin FV-2400» фирмы «Biosan» (Латвия).

Для определения концентрации амфирегулина, семафорина-3А, пептида, связанного с геном кальцитонина, субстанции Р в сыворотке крови использовали наборы реагентов для иммуноферментного анализа производства фирмы «Cusabio Biotech Co., Ltd» (Китай) (Human keratinocyte autocrine factor/Amphiregulin, KAF/AR ELISA Kit Cat. № CSB-E04496h, Human Semaphorin 3A(Sema 3A) ELISA Kit, 96 Cat. № CSB-E15913h, Human calcitonin gene related peptide, CGRP ELISA Kit, 96 Cat. № CSB-E08210h и Human Substance P, SP ELISA Kit Cat. № CSB-E08357h соответственно). Определение концентрации фактора роста нервов проводили с использованием набора реагентов для ИФА производства фирмы «RayBiotech, Inc» (США) (Beta-NGF ELISA Kit, 96 Cat. № ELH-beta-NGF-001).

Для проведения исследований методом ИФА подготавливали реагенты для анализа, которые перед проведением анализа тщательно перемешивали и доводили до комнатной температуры. Подготавливали калибровочные пробы. Для этого во флаконы с калибровочными пробами добавляли по 1,0 мл дистиллированной воды, выдерживали в течение 20 мин. и затем тщательно перемешивали до полного растворения, избегая пенообразования. Вскрывали и устанавливали на рамку необходимое количество стрипов. Приготавливали рабочий раствор промывочного буфера. Тщательно перемешивали, избегая пенообразования.

В зависимости от количества используемых стрипов подготавливали необходимый объем однократного раствора антител с биотиновой меткой к исследуемым веществам путем смешивания концентрированного раствора антител с промывочным буфером из расчета на один стрип.

В зависимости от количества используемых стрипов подготавливали необходимый объем однократного раствора конъюгата путем смешивания

концентрированного раствора конъюгата с промывочным буфером из расчета на один стрип.

Субстратную смесь приготавливали непосредственно перед употреблением.

После приготовления реагентов проводили исследования методом ИФА. Вносили во все лунки по 0,10 мл прилагаемого к набору и готового к использованию «Буфера А». В соответствующие лунки вносили по 0,10 мл калибровочных проб или исследуемой сыворотки в дубликатах. Инкубировали стрипы при температуре 37°C в течение 2 часов со встряхиванием. По окончании инкубации удаляли содержимое лунок декантированием и промывали лунки три раза. При каждой промывке во все лунки добавляли по 0,3 мл промывочного буфера, встряхивали рамку на шейкере в течение 5–10 сек с последующим декантированием. При каждом декантировании тщательно удаляли остатки жидкости из лунок постукиванием рамки со стрипами в перевернутом положении по фильтровальной бумаге. После этого вносили во все лунки по 0,1 мл рабочего раствора антител. Инкубировали стрипы при температуре 37°C в течение 1 часа со встряхиванием.

За 5 минут до окончания инкубации приготавливали необходимое количество субстратной смеси. Для этого в стакан, содержащем субстратный буфер из флакона с маркировкой “Буфер С”, вносили необходимый объем раствора тетраметилбензидина из соответствующего флакона. Тщательно перемешивали и ставили в темное место до использования. Чисто вымытый стакан для приготовления субстратной смеси непосредственно перед использованием несколько раз ополаскивали дистиллированной водой.

По окончании инкубации лунки промывали. Вносили во все лунки по 0,1 мл рабочего раствора конъюгата Е. После этого инкубировали стрипы при температуре 37°C в течение 30 мин. со встряхиванием. По окончании инкубации лунки промывали. Перед окраской стрипы ополаскивали дистиллированной водой для более полного удаления не связавшего конъюгата.

После этого во все лунки вносили по 0,1 мл субстратной смеси и инкубировали стрипы в темноте в течение 25 мин. Во все лунки с той же

скоростью и в той же последовательности, как и субстратную смесь, добавляли по 0,05 мл «Стоп-реагента» для остановки ферментной реакции, встряхивали на шейкере 5–10 мин.

Промывание иммунологических планшетов в процессе ИФА осуществляли в автоматическом режиме с помощью аппарата для автоматического промывания иммунологических планшетов марки «PW40» производства фирмы «Bio-Rad» (США). Инкубирование иммунологических планшетов проводили в термошейкере «Elmi ST-3» производства фирмы «ELMI» (Латвия). Дозирование образцов и растворов проводили одно- и восьмиканальными пипеточными дозаторами модели «Колор» производства фирмы «Ленпипет» (Россия) с погрешностью измерения не более 3%. Измерение концентрации исследуемых веществ осуществляли на автоматическом спектрофотометре «Multiskan Ascent» фирмы «Thermo Labsystems Oy» (Финляндия). Если оптическая плотность исследуемого образца выше оптической плотности максимальной точки калибровочной кривой, то исследуемый образец при проведении повторного анализа раститровывали в «буфере А».

Обработку данных осуществляли с построением калибровочных кривых путем применения программного пакета Ascent Software.

2.6. Исследования экспрессии нейропептидов (субстанция Р и ее рецептор Tac1R, пептид, связанный с геном кальцитонина, CGRP и его рецептор CGRP-R), факторов роста (фактор роста нервов и его рецептор Trk-A, амфирегулин и фактор редукции нервов семафорин-3А) и маркера нервных волокон белка PGP9.5 для определения выраженности иннервации в коже больных атопическим дерматитом и псориазом иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции.

У 45 больных атопическим дерматитом и 30 больных обыкновенным псориазом были получены биоптаты кожи для оценки экспрессии нейропептидов (субстанция Р и ее рецептор Tac1R и пептид, связанный с геном кальцитонина,

СGRP и его рецептор CGRP-R), факторов роста (фактор роста нервов и его рецептор Trk-A, амфирегулин и фактор редукции нервов семафорин-3А) и маркера нервных волокон белка PGP9.5 в исследованиях иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции.

Иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции с применением конфокальной микроскопии *in vitro* была определена экспрессия в коже больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом субстанции P и ее рецептора Tac1R, СGRP и его рецептора CGRP-R, ФРН и его рецептора Trk-A, амфирегулина, семафорина-3А и маркера нервных волокон белка PGP9.5.

Исследования биоптатов кожи иммуногистохимическим методом

Для проведения исследований иммуногистохимическим методом биоптаты кожи фиксировали в 10% растворе забуференного формалина, подвергали стандартной гистологической проводке в автоматизированной вакуумной системе обработки тканей Leica ASP300 (Германия) путем обезвоживания в изопропиловом спирте. Далее кусочки ткани пропитывали парафином, заливали в парафиновые блоки, из которых на ротационном микротоме Leica RM2125RT (Германия) изготавливали срезы толщиной 5 мкм, растягивали на предметных стеклах с полилизинным покрытием.

Приготавливали буферные растворы для демаскировки антигенных детерминант (цитратный буфер рН – 5,99–6,0) и для отмывания срезов в ходе реакции (Фосфатный буфер (PBS) рН – 7,4–7,8). Предметные стекла со срезами помещали в термостат (+56°C) на 60 мин. Для депарафинизации и дегидратации стекла со срезами из термостата последовательно помещали 4 раза в ксилол по 5 мин каждый раз и затем 2 раза в этиловый спирт 96% по 5 мин каждый раз. Для регидратации стекла со срезами помещали в дистиллированную воду на 10 мин. Для демаскировки антигенных детерминант стекла со срезами помещали в контейнер с цитратным буфером (рН – 5,99–6,0), кипятили трижды по 7 мин с 1-минутными перерывами. После остывания при комнатной температуре срезы промывали в дистиллированной воде в течение 5 мин. Для предотвращения

эндогенной пероксидазной активности на срезы наносили пероксидазный блок, после чего срезы инкубировали во влажной камере при комнатной температуре в течение 15 мин. Промывали срезы в PBS-буфере трижды по 7 мин. На срезы наносили протеиновый блок – 5% раствор бычьего сывороточного антигена, содержащий Tween20, после чего инкубировали срезы во влажной камере при комнатной температуре в течение 60 мин. Приготавливали рабочие растворы первичных антител в соответствии с инструкцией производителя. На срезы наносили раствор первичных антител и инкубировали их во влажной камере при температуре 37°C в течение 60 мин. Промывали срезы в PBS-буфере трижды по 7 мин. На срезы наносили вторичные биотинилированные антитела, инкубировали их во влажной камере при комнатной температуре в течение 30 мин. Промывали срезы в PBS-буфере трижды по 7 мин. Приготавливали рабочий раствор DAB-субстрата. Проводили проявление реакции под контролем микроскопа, для чего на срезы наносили рабочий раствор DAB-субстрата и промывали их дистиллированной водой. Докрашивали ядра гематоксилином – срезы подсушивали, наносили гематоксилин Майера, инкубировали во влажной камере при комнатной температуре в течение 5 мин. Промывали срезы дистиллированной водой дважды по 5 мин. Для дегидратации стекла со срезами последовательно помещали в этиловый спирт 96% дважды по 5 мин и затем в ксилол дважды по 5 мин. После этого заключали срезы в монтирующую среду под покрывное стекло.

Полученные иммуногистохимические препараты изучали с помощью светового микроскопа Leica DM4000B (Германия), документировали цифровой камерой Leica DFC320 (Германия).

Исследования биоптатов кожи методом непрямой иммунофлюоресценции

Для проведения исследований методом непрямой иммунофлюоресценции биоптаты кожи заливали в среду для замораживания Tissue-Tek (Sakura, Netherlands) и помещали в морозильную камеру при температуре –30 °C. После замораживания на криостатном микротоме Slee (Германия) изготавливали срезы

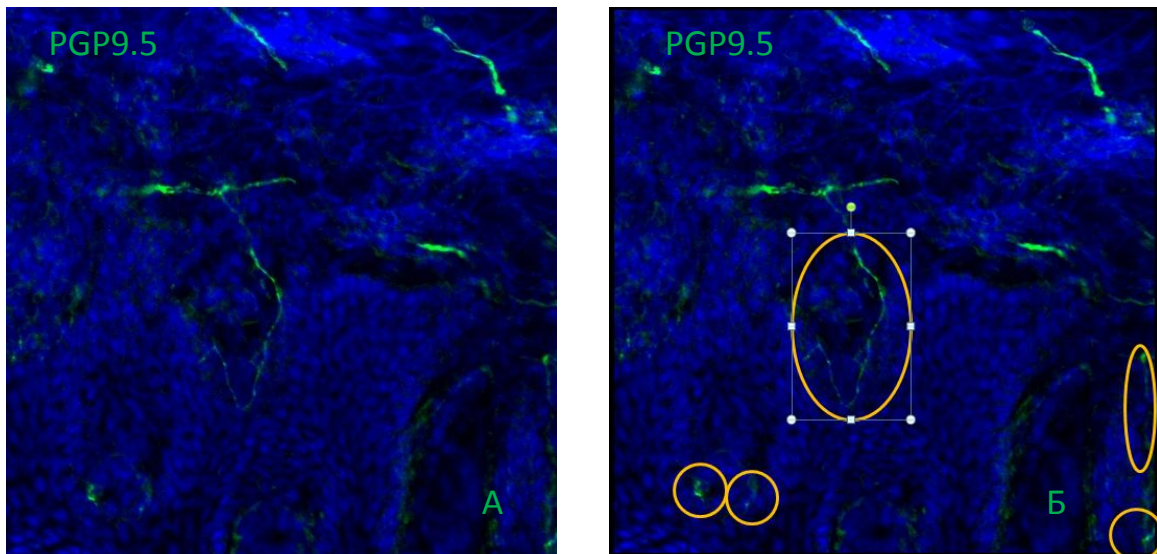
толщиной 5–6 мкм, растягивали их на предметных стеклах с полилизинным покрытием, высушивали при комнатной температуре 25 °С в течение 30 минут. После полного высыхания стекла со срезами помещали в фольгу и хранили в морозильной камере при температуре –30 °С.

Приготавливали буферный раствор для отмывания срезов в ходе реакции (Фосфатный буфер, содержащий Tween20 (PBS) pH – 7,4–7,8). Изготавливали срезы с замороженных блоков, помещали их на предметные стекла и высушивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Помещали предметные стекла со срезами в охлажденный раствор метанола при температуре (-20°C) в течение 10 мин, затем в охлажденный раствор ацетона при температуре (-20°C) в течение 2 мин для отмывки срезов от замораживающей среды и фиксации срезов на предметном стекле. Промывали срезы в PBS-буфере трижды по 5 мин. Наносили на срезы протеиновый блок – 5% раствор БСА, содержащий Tween20, инкубировали во влажной камере при комнатной температуре в течение 60 мин. После этого на срезы наносили первичные антитела в концентрации согласно инструкции производителя, инкубировали во влажной камере при комнатной температуре в течение 60 мин. Промывали срезы в PBS-буфере трижды по 10 мин. После промывки на срезы наносили вторичные антитела, меченные флюоресцентным красителем, инкубировали во влажной камере при комнатной температуре в течение 60 мин. В качестве вторичных биотинилированных антител был использован реагент Histofine Simple Stain MA PO (Multi) (Nichirei biosciences, Япония). Промывали срезы в PBS-буфере трижды по 10 мин. Заключали срезы в монтирующую среду, содержащую краситель DAPI, для докрасивания ядер.

Полученные препараты изучали с помощью светового микроскопа Leica DM4000B (Германия), документировали цифровой камерой Leica DFC320 (Германия). Препараты, полученные в результате проведения реакции непрямой иммунофлюоресценции, анализировали и документировали на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе Olympus IX81S1F-S (Германия) с использованием объективов x 60 и x 100.

Определяли локализацию экспрессии нейропептидов (субстанция Р и ее рецептор Тас1R и пептид, связанный с геном кальцитонина, CGRP и его рецептор CGRP-R), факторов роста (фактор роста нервов и его рецептор Trk-A, амфирегулин и фактор редукции нервов семафорин-3А) и маркера нервных волокон белка PGP9.5 в коже больных атопическим дерматитом и псориазом. Экспрессия маркера нервных волокон белка PGP9.5 была использована для определения локализации нервных волокон в коже больных атопическим дерматитом и псориазом (Рисунок 2).

Рассчитывали частоту экспрессии нейропептидов (субстанция Р и ее рецептор Тас1R и пептид, связанный с геном кальцитонина, CGRP и его рецептор CGRP-R), факторов роста (фактор роста нервов и его рецептор Trk-A, амфирегулин и фактор редукции нервов семафорин-3А) и маркера нервных волокон белка PGP9.5 в коже больных атопическим дерматитом и псориазом.



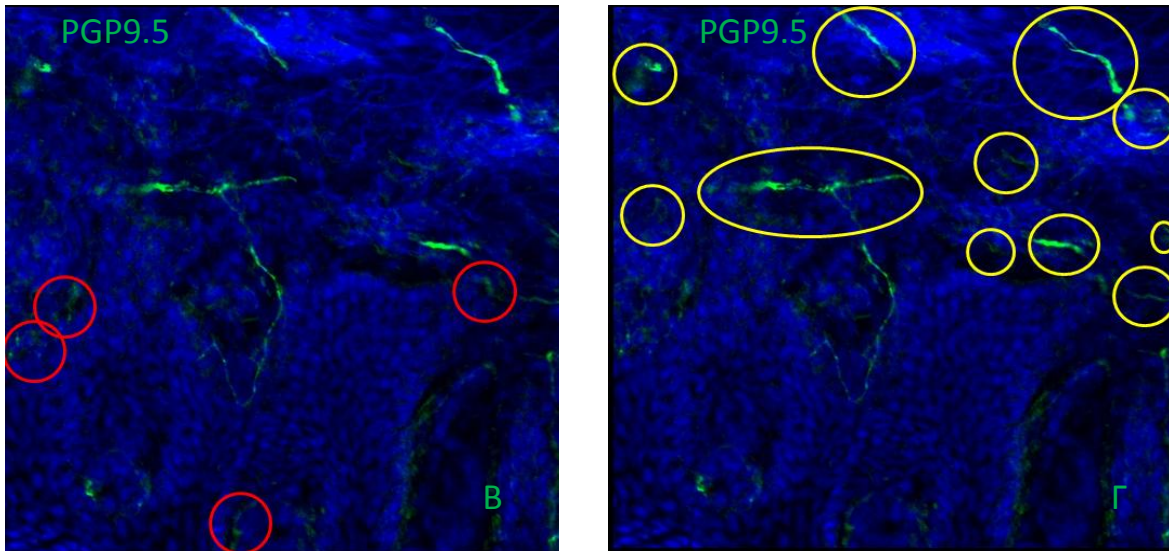


Рисунок 2 – Определение локализации нервных волокон, экспрессирующих белок PGP9.5: А – исходное изображение поля зрения; Б – нервные волокна, врастающие в эпидермис, В – нервные волокна локализирующиеся в зоне дермо-эпидермальной границы, Г – нервные волокна, локализирующиеся в дерме. Реакция непрямо́й иммунофлюоресценции, x 200.

2.7. Количественное определение уровня экспрессии факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин и фактор редукции нервов семафорин-3А) и маркера нервных волокон белка PGP9.5 в коже больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом методом непрямо́й иммунофлюоресценции.

У 45 больных атопическим дерматитом и 30 больных обыкновенным псориазом были получены биоптаты кожи для количественной оценки экспрессии факторов роста (нейротрофин фактор роста нервов, эпидермальный фактор роста амфирегулин и фактор редукции нервов семафорин-3А) и маркера нервных волокон белка PGP9.5. Для количественного определения экспрессии амфирегулина, семафорина-3А, ФРН и маркера нервных волокон белка PGP9.5 в биоптатах кожи больных атопическим дерматитом и псориазом использовали метод непрямо́й иммунофлюоресценции с применением конфокальной микроскопии *ex vivo*. Готовые препараты изучали с использованием системы анализа изображений, включающей конфокальный лазерный сканирующий микроскоп Olympus IX81S1F-S (Германия), объективы x200 и x600, оснащенный фотомикрографической системой, и персональный компьютер с программным

обеспечением Olympus Fluoview Ver. 1.7b, с помощью которого проводили оценку количественных параметров экспрессии фактора роста нервов, амфирегулина, семафорина-3А и белка PGP9.5 как средних показателей интенсивности свечения по заданному каналу. Интенсивность свечения выражали в условных единицах (усл. ед.). Исследовались по 3 поля зрения для каждого биоптата. Экспрессия маркера нервных волокон белка PGP9.5 в коже больных атопическим дерматитом и псориазом была использована для определения среднего количества, средней длины и средней интенсивности свечения нервных волокон в эпидермисе, на границе эпидермиса и дермы и в дерме больных атопическим дерматитом и псориазом.

2.8. Методы статистической обработки данных

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10. Для сравнения частоты встречаемости показателей в группах применяли критерий χ -квадрат. Для сравнения показателей в группах использовали критерий Манна-Уитни. Для сравнения показателей, полученных при обследовании больных до и после лечения, применяли критерий Уилкоксона. Данные представляли в виде $M \pm \sigma$. Наличие корреляционных связей выявляли с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика больных атопическим дерматитом

Обследовано 90 больных атопическим дерматитом (46 женщин и 44 мужчины в возрасте от 18 до 43 лет), длительность заболевания у которых составляла от 2 до 40 лет (в среднем – $14,7 \pm 10,2$ лет), количество обострений болезни – от 2 до 5 в год (в среднем – $3,3 \pm 0,9$ в год).

73,3% больных атопическим дерматитом отмечали сенсibilизацию к различным аллергенам. Сенсibilизацию к пищевым аллергенам отмечали 34,4% больных, к шерсти животных – 27,8%, к пыльце растений – 16,7%, к бытовым аллергенам – 15,6% больных, к лекарственным препаратам – 8,9% больных.

Факторами, провоцирующими обострение атопического дерматита, были стресс – у 31 (34,4%) больных, нарушения диеты – у 19 (21,1%). Не смогли указать причину развития обострений заболевания 40 (44,5%) больных.

У больных атопическим дерматитом выявлены сопутствующие заболевания. Наиболее часто встречались заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический панкреатит, дискинезия желчевыводящих путей) – у 17,8% человек. У 17,4% женщин были выявлены заболевания репродуктивной системы (хронический двусторонний сальпингоофорит, киста яичника, неспецифический кольпит, лейкоплакия шейки матки). Заболевания щитовидной железы диагностированы у 6,7% человек, у 3,3% – была выявлена бронхиальная астма.

Патологический кожный процесс у больных атопическим дерматитом был распространенным, симметричным. Высыпания у больных атопическим дерматитом располагались на сгибательной поверхности верхних конечностей в области локтевых суставов – у 95,6% больных, на сгибательной поверхности нижних конечностей в области коленных суставов – у 87,8% больных, на коже лица – у 71,1%, на спине – у 71,1% человек, на кистях – у 68,9%, на груди – у 62,2%, в области лучезапястных суставов – у 46,7% пациентов, на коже шеи – у 45,6% больных. Поражение кожи предплечий выявлено у 43,3% больных, кожи плеч – у 41,1%, кожи бедер – у 40,0%, кожи голеней – у 35,6%. Высыпания были

представлены располагавшимися на фоне очагов эритемы и инфильтрации папулами округлых очертаний, полушаровидной формы, розовато-красного цвета. Отмечались очаги лихенификации, шелушение, трещины, эскориации (Рисунок 3). У 6,7% больных отмечалась эритродермия. Кожные покровы у больных atopическим дерматитом были сухие. Дермографизм – белый. Все больные atopическим дерматитом предъявляли жалобы на зуд.



Рисунок 3 – Высыпания у больного atopическим дерматитом

Была оценена выраженность составляющих индекс SCORAD клинических признаков поражения кожи. Сухость кожи вне очагов поражения была резко выраженной у 33 (36,7%) больных atopическим дерматитом, умеренно выраженной – у 52 (57,8%) больных, слабо выраженной – у 5 (5,5%) больных. Выраженность эритемы в очагах поражения кожи больных atopическим дерматитом варьировала от слабо выраженной до резко выраженной. Резко выраженная эритема в очагах поражения кожи была выявлена у 42 (46,7%) больных, умеренно выраженная – у 42 (46,7%) больных, слабо выраженная – у 6 (6,6%) больных. Выраженность формирования папул у больных atopическим дерматитом варьировала от слабо выраженной до умеренно выраженной. Формирование папул в очагах поражения atopического дерматита было умеренно

выраженным у 37 (41,1%) больных, слабо выраженным – у 53 (58,9%) больных. Признак «корки/мокнутие», включенный в шкалу SCORAD, отсутствовал у 37 (41,1%) больных, был слабо выраженным у 48 (53,3%) больных, умеренно выраженным – у 5 (5,6%) больных. Экскориации были расценены как резко выраженный признак заболевания у 42 (46,7%) больных atopическим дерматитом, они были умеренно выражены у 26 (28,9%) больных и слабо выражены у 22 (24,4%) больных (Рисунок 4). Резко выраженные очаги лихенификации были обнаружены у 16 (17,8%) больных atopическим дерматитом, умеренно выраженные – у 43 (47,8%) больных, слабо выраженные – у 31 (34,4%) больных.

У 26 (28,9%) больных был диагностирован atopический дерматит средней тяжести, у 64 (71,1%) – тяжелый atopический дерматит. Величина индекса SCORAD варьировала от 28,4 до 82,7, в среднем $49,8 \pm 12,2$ баллов. Интенсивность зуда составляла от 2 до 10 баллов, в среднем – $7,7 \pm 2,1$ баллов. У 6 (6,6%) больных интенсивность зуда была слабой, у 25 (27,8%) – умеренной, у 59 (65,6%) – выраженной (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение больных atopическим дерматитом по интенсивности зуда

		Отсутствие зуда (0 баллов)	Слабый зуд (1–3 балла)	Умеренный зуд (4–7 баллов)	Выраженный зуд (8–10 баллов)
Количество больных	абс.	0	6	25	59
	отн., %	0	6,6	6,6	65,6

3.2. Клиническая характеристика больных обыкновенным псориазом

Обследовано 90 больных обыкновенным псориазом (29 женщин и 61 мужчин в возрасте от 21 до 68 лет), у которых длительность заболевания составила от 3 до 44 лет, в среднем $16,4 \pm 11,3$ лет.

У больных обыкновенным псориазом были выявлены сопутствующие заболевания. Наиболее часто выявлялись заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь 12-перстной кишки, хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей, хронический вирусный гепатит,

жировой гепатоз, киста печени, хронический панкреатит, язвенный колит) – у 53,3% человек. У 26,7% больных были выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, нарушение ритма сердца, врожденный порок сердца (стеноз легочной артерии). У 25,6% больных были диагностированы заболевания эндокринной системы: (ожирение, узловой зоб, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе), у 7,8% больных – заболевания дыхательной системы (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит), у 6,9% больных женщин – заболевания репродуктивной системы (кольпит), у 4,4% больных – заболевания почек (хронический пиелонефрит, псориазическая нефропатия по типу хронического гломерулонефрита).

15,6% больных псориазом сообщили о сенсибилизации к лекарственным препаратам.

У всех наблюдаемых 90 больных обыкновенным псориазом высыпания были распространенными. Высыпания локализовались на груди – у 100,0% больных, на животе – у 100,0% пациентов, на спине – у 100,0% человек, на плечах и предплечьях, в том числе на разгибательной поверхности в области локтевого сустава – у 100% пациентов, на бедер и голеней, в том числе на разгибательной поверхности в области коленного сустава – у 100% пациентов, на волосистой части головы – у 91,1% человек. На коже кистей высыпания располагались у 27,8% человек, на коже стоп – у 18,9% больных.

Высыпания у больных обыкновенным псориазом были представлены папулами и бляшками розовато-красного и застойно-красного цвета плоской формы, имевшими четкие границы (Рисунок 4). Папулы имели округлые очертания и были склонны к периферическому росту и слиянию с образованием крупных бляшек неправильных очертаний. Папулы и бляшки были покрыты легко отделяющимися чешуйками серебристо-белого цвета. При поскабливании папул шпателем наблюдалось усиление шелушения, придающего поверхности папул сходство с растертой каплей стеарина (симптом стеаринового пятна). При продолжении поскабливания на поверхность папул становилась влажной, тонкой,

блестящей, просвечивающей (симптом терминальной пленки). При дальнейшем покабливании папул возникало точечное кровотечение в виде точечных, не сливающихся между собой капелек крови (симптом кровавой росы).



Рисунок 4 – Высыпания у больного обыкновенным псориазом

Псориаз средней тяжести диагностирован у 47 (52,2%) больных, тяжелый псориаз – у 43 (47,8%) больных. Индекс PASI составил от 10,2 до 57, в среднем $24,5 \pm 11,1$. У 25 (27,8%) больных обыкновенным псориазом высыпания на коже сопровождалось поражением суставов. Изменения ногтей были отмечены у 28 (31,1%) больных псориазом. Интенсивность зуда у больных обыкновенным псориазом составила от 0 до 9 баллов, в среднем $2,7 \pm 2,3$ баллов. Зуд отсутствовал у 15 (16,7%) больных, у 55 (61,1%) больных был слабый зуд, у 16 (17,8%) – умеренный зуд, у 4 (4,4%) человек – выраженный зуд (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение больных обыкновенным псориазом по интенсивности зуда

		Отсутствие зуда (0 баллов)	Слабый зуд (1–3 балла)	Умеренный зуд (4–7 баллов)	Выраженный зуд (8–10 баллов)
Количество больных	абс.	15	55	16	4
	отн., %	16,7	61,1	7,8	4,4

3.3. Результаты изучения уровня содержания нейропептидов (субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина) и факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин и фактор редукции нервов семафорин-3А) в сыворотке крови больных atopическим дерматитом и обыкновенным псориазом методом ИФА

Перед началом лечения у 45 больных atopическим дерматитом и 45 больных обыкновенным псориазом было определено содержание в сыворотке крови нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), нейротрофина ФРН, эпидермального фактора роста амфирегулина и фактора редукции нервов семафорина-3А методом ИФА.

Было обнаружено, что у больных atopическим дерматитом перед началом лечения уровень семафорина-3А в сыворотке крови, составлявший $0,05 \pm 0,05$ нг/мл, был статистически значимо ниже показателя в контрольной группе – $0,11 \pm 0,03$ нг/мл ($p < 0,05$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Уровень содержания нейропептидов и нейротрофинов (белков факторов роста) в сыворотке крови больных atopическим дерматитом и обыкновенным псориазом ($M \pm \sigma$)

Группа	Субстанция Р (пг/мл)	Амфи-регулин (пг/мл)	CGRP (пг/мл)	Семафорин-3А (нг/мл)	Фактор роста нервов (пг/мл)
Больные atopическим дерматитом (n=45)	13,98±8,48	11,18±8,39	0,67±0,77	0,05±0,05*	77,5±189,3
Больные псориазом, (n=45)	13,80±9,00	12,50±14,29	0,68±0,86	0,09±0,05	1,26±5,41
Контрольная группа (n=25)	12,44±5,54	11,04±5,19	0,61±0,26	0,11±0,03	8,5±22,6

Примечания:

* – статистически значимые отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

Уровень содержания в сыворотке крови нейропептида субстанции Р составил $13,98 \pm 8,48$ пг/мл и статистически не отличался от уровня в контрольной группе – $12,44 \pm 5,54$ пг/мл. Не обнаружено статистически достоверных отличий в содержании в сыворотке крови амфирегулина – $11,18 \pm 8,39$ пг/мл от контроля –

11,04±5,19 пг/мл и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) – 0,67±0,77 пг/мл от контроля – 0,61±0,26 пг/мл. Содержание фактора роста нервов в сыворотке крови больных атопическим дерматитом – 77,5±189,33 пг/мл также статистически достоверно не отличалось от показателя в контрольной группе – 8,45±22,56 пг/мл.

У больных обыкновенным псориазом содержание в сыворотке крови нейропептида субстанции Р определялось на уровне 13,80±9,00 пг/мл и статистически достоверно не отличалось от уровня в контрольной группе – 12,44±5,54 пг/мл. Уровень содержания амфирегулина в сыворотке крови – 12,50±14,29 пг/мл также статистически достоверно не отличалось от уровня в контрольной группе – 11,04±5,19 пг/мл, как и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) – 0,68±0,86 пг/мл у больных псориазом и 0,61±0,26 пг/мл в контрольной группе. Уровень содержания семафорина-3А у пациентов с псориазом составляло 0,09±0,05 нг/мл и статистически достоверно также не отличалось от показателя в контрольной группе – 0,11±0,03 нг/мл. Не было также обнаружено статистически значимых различий уровня содержания в сыворотке крови больных псориазом фактора роста нервов – 1,26±5,41 пг/мл по сравнению с контрольной группой – 8,45±22,56 пг/мл.

Таким образом, в результате исследований методом ИФА обнаружено, что в сыворотке крови больных атопическим дерматитом статистически значимо понижен уровень содержания семафорина-3А. Не было выявлено статистически значимых различий уровня содержания нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), эпидермального фактора роста амфирегулина, нейротрофина фактора роста нервов в сыворотке крови больных атопическим дерматитом и в контрольной группе. У больных обыкновенным псориазом статистически значимых различий уровня содержания нейропептидов (субстанция Р и пептид, связанный с геном кальцитонина), нейротрофина фактора роста нервов, эпидермального фактора роста амфирегулина, фактора редукции нервов семафорина-3А от контрольной группы выявлено не было.

3.4. Результаты оценки экспрессии нейропептидов (субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина) и факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин и фактор редукции нервов семафорин-3А) в коже больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции

У 45 больных атопическим дерматитом и 30 больных обыкновенным псориазом определяли экспрессию в коже нейропептидов (субстанции Р и ее рецептора – SP-R, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) и его рецептора – CGRP-R), нейротрофина ФРН, эпидермального фактора роста амфирегулина и фактора редукции нервов семафорина-3А иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции. Среди 45 больных атопическим дерматитом, которым были проведены исследования иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции, были 30 больных, получавших лечение методом узкополосной (311 нм) фототерапии, и 15 больных, которым проведено наружное лечение 0,1% мазью такролимуса. 30 больных обыкновенным псориазом, которым были проведены исследования биоптатов кожи иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции, получали лечение методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора. Оценка экспрессии субстанции Р и ее рецептора – SP-R, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) и его рецептора – CGRP-R, ФРН, амфирегулина и семафорина-3А включала в себя характеристику наличия или отсутствия их экспрессии, определение ее локализации в коже.

Экспрессия фактора роста нервов у больных атопическим дерматитом была выявлена в цитоплазме кератиноцитов. У больных обыкновенным псориазом экспрессия ФРН наблюдалась в цитоплазме кератиноцитов (Рисунок 5).

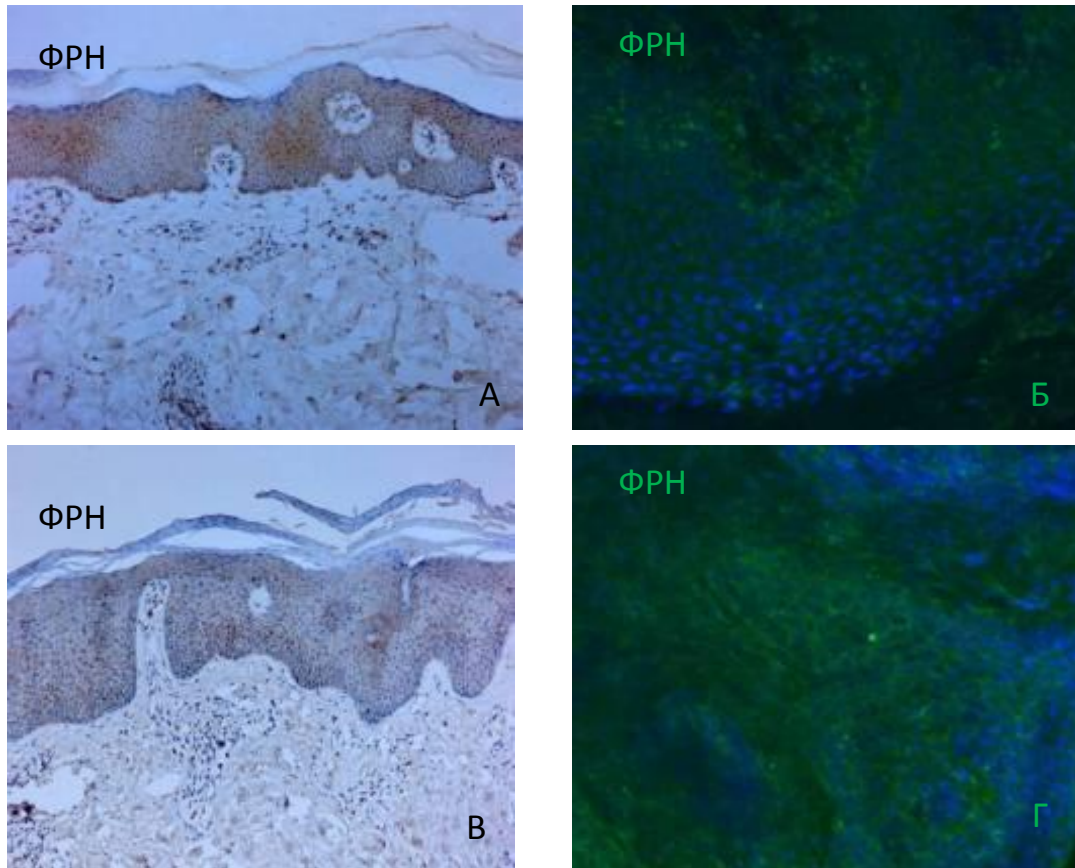
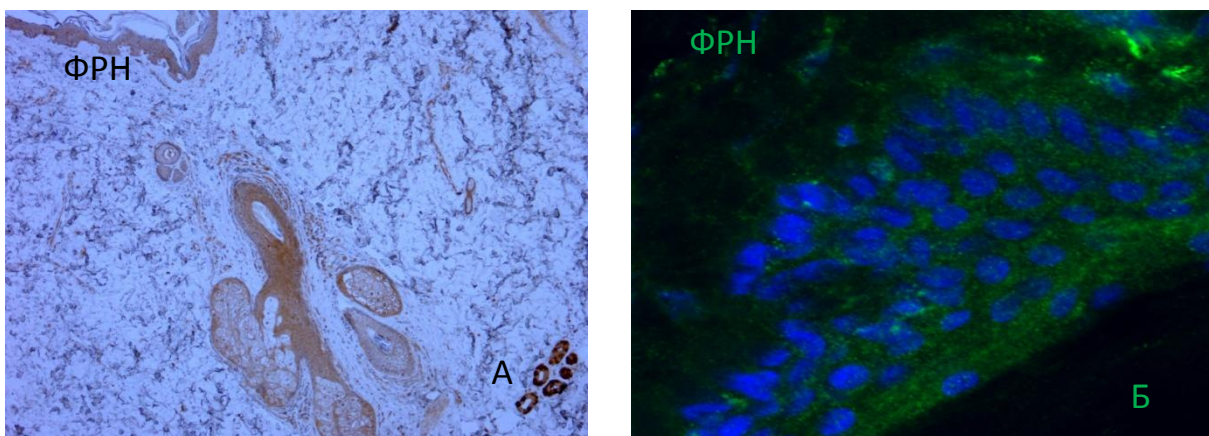


Рисунок 5 – Экспрессия фактора роста нервов (ФРН) в эпидермисе у больных atopическим дерматитом (иммуногистохимическое окрашивание, x 200 – А, реакция непрямо́й иммунофлюоресценции, x 200 – Б) и псориазом (иммуногистохимическое окрашивание, x 200 – В, реакция непрямо́й иммунофлюоресценции, x 600 – Г).

В биоптатах кожи от здоровых лиц контрольной группы ФРН экспрессировался в цитоплазме кератиноцитов, эпителиальных клетках волосяных фолликулов и потовых желез (Рисунок 6).



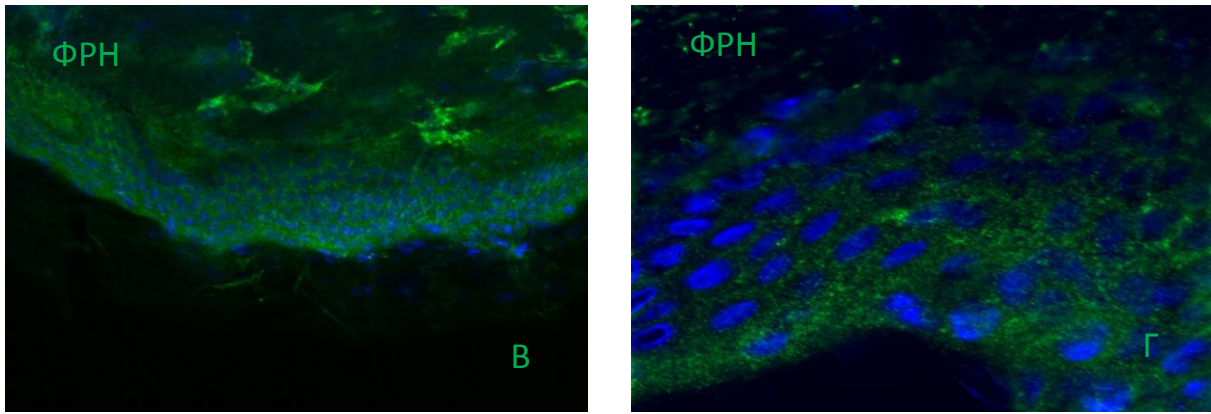


Рисунок 6 – Экспрессия фактора роста нервов (ФРН) в кератиноцитах покровного эпидермиса, эпителиальных клетках корневого влагалища волосяного фолликула и потовых желез здоровых лиц. Иммуногистохимическое окрашивание (А). Реакция непрямого иммунофлюоресценции, х 600 (Б–Г).

Экспрессия рецепторов к фактору роста нервов TrkA у больных атопическим дерматитом определялась на мембране кератиноцитов в отдельных участках эпидермиса. У больных псориазом экспрессия рецептора к фактору роста нервов TrkA наблюдалась на мембране кератиноцитов в отдельных участках эпидермиса (Рисунок 7). Экспрессия рецепторов к ФРН TrkA в биоптатах кожи от здоровых лиц контрольной группы отсутствовала (Рисунок 8).

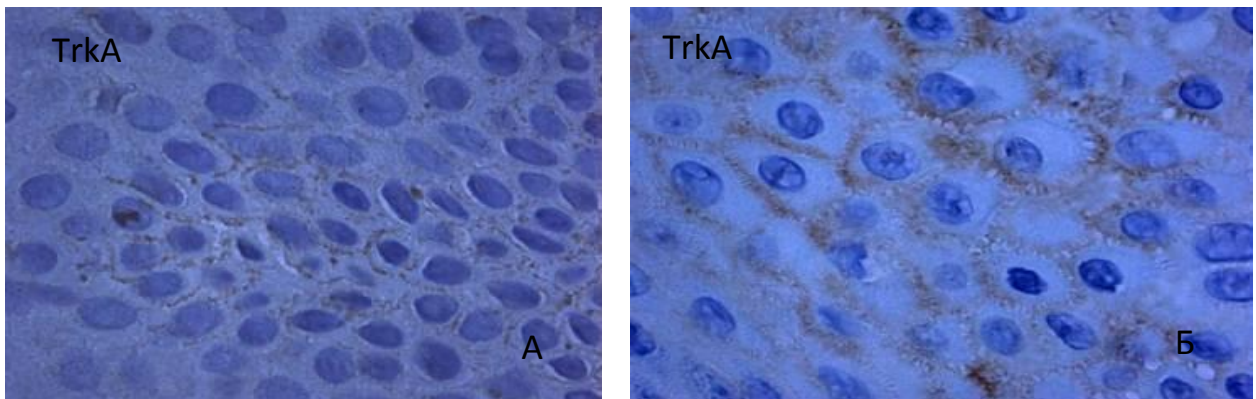


Рисунок 7 – Экспрессия рецептора к фактору роста нервов TrkA в эпидермисе у больных атопическим дерматитом (А) и псориазом (Б). Иммуногистохимическое окрашивание, х 1000.

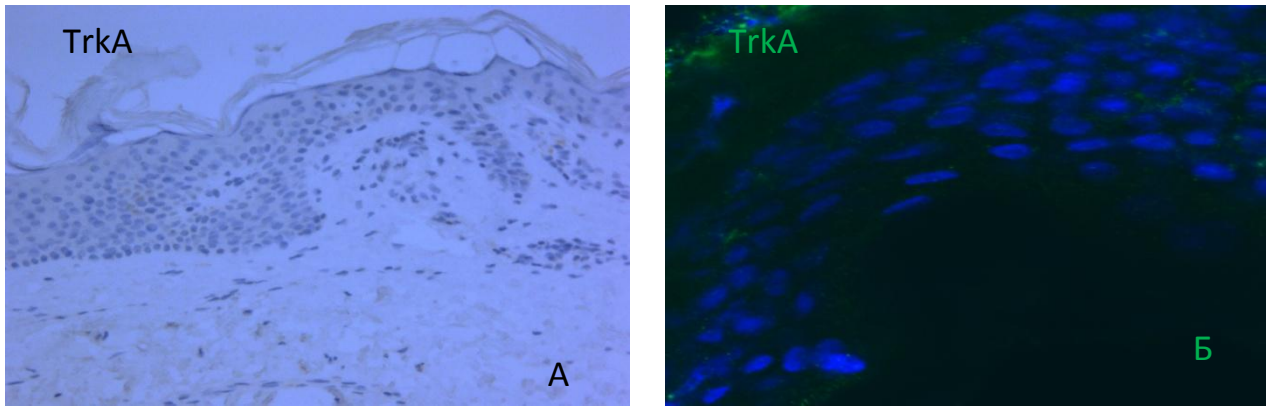


Рисунок 8 – Отсутствие экспрессии рецептора к фактору роста нервов TrkA в эпидермисе здорового человека. Иммуногистохимическое окрашивание (А). Реакция непрямой иммунофлюоресценции, x 600 (Б)

Экспрессия субстанции Р в коже больных атопическим дерматитом была отмечена на нервных волокнах, прорастающих между кератиноцитами. У больных обыкновенным псориазом экспрессия субстанции Р (SP) также отмечалась на нервных волокнах, прорастающих между кератиноцитами (Рисунок 9). В биоптатах кожи от здоровых лиц контрольной группы экспрессия субстанции Р отсутствовала (Рисунок 10). Экспрессия рецептора к субстанции Р (SP-R) у больных атопическим дерматитом определялась в эпидермисе на мембране кератиноцитов. У больных псориазом рецептор субстанции Р – SP-R экспрессировался в эпидермисе на мембране кератиноцитов (Рисунок 11). В биоптатах кожи от здоровых лиц контрольной группы экспрессия рецептора к субстанции Р (SP-R) отсутствовала (Рисунок 12).

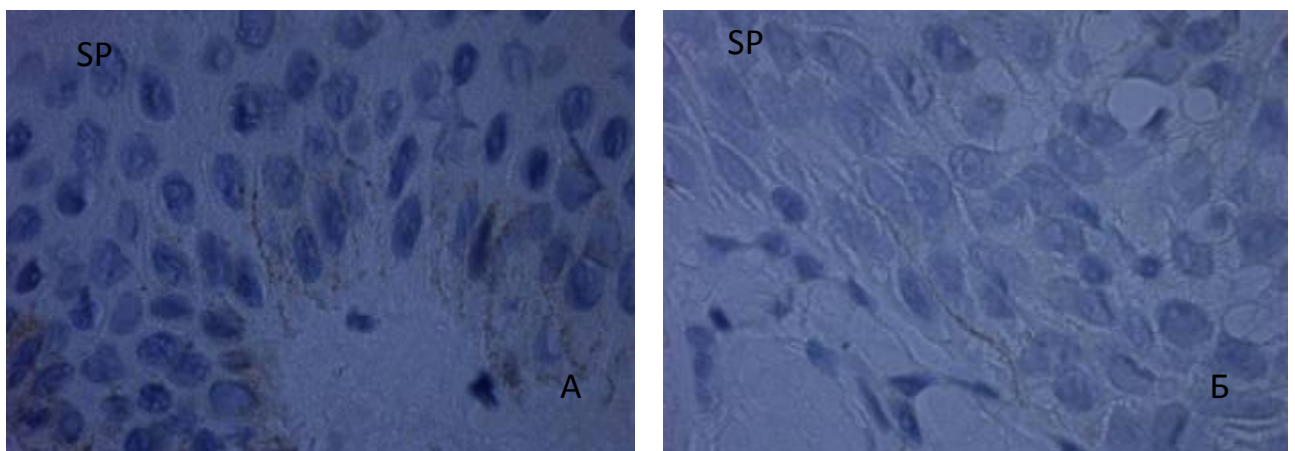


Рисунок 9 – Экспрессия субстанции Р (SP) в эпидермисе у больных атопическим дерматитом (А) и псориазом (Б). Иммуногистохимическое окрашивание, x 1000

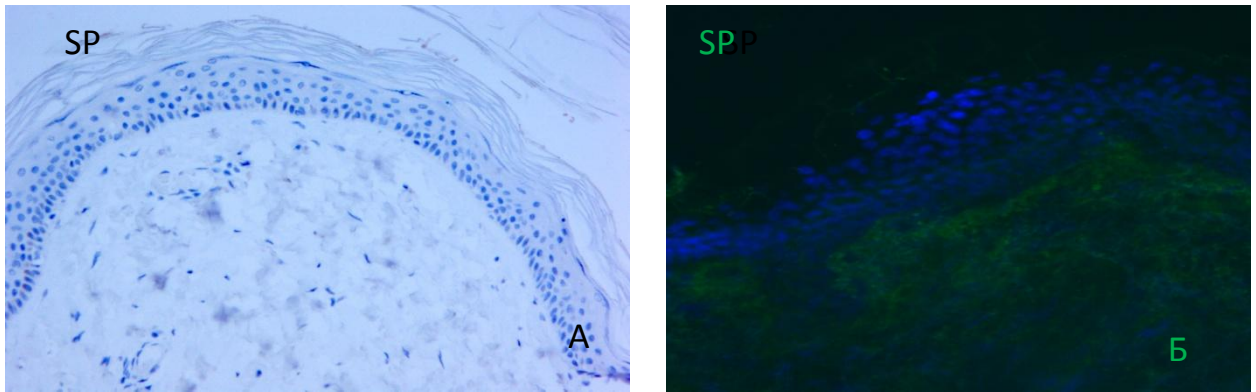


Рисунок 10 – Отсутствие экспрессии субстанции P (SP) у здорового человека. Иммуногистохимическое окрашивание (А). Реакция непрямой иммунофлюоресценции, х 200 (Б)

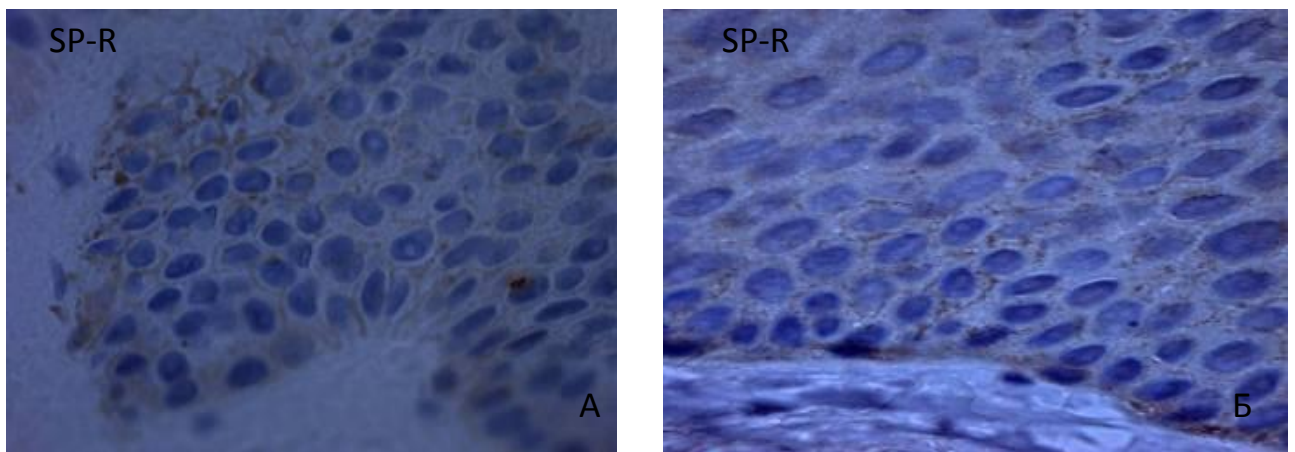


Рисунок 11 – Экспрессия рецептора к субстанции P (SP-R) в эпидермисе у больных atopическим дерматитом (А) и псориазом (Б). Иммуногистохимическое окрашивание, х 1000

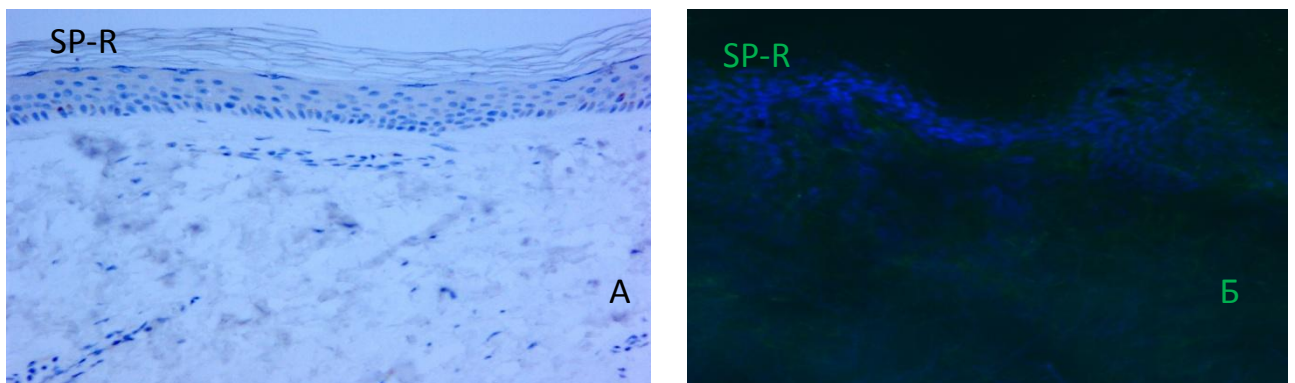
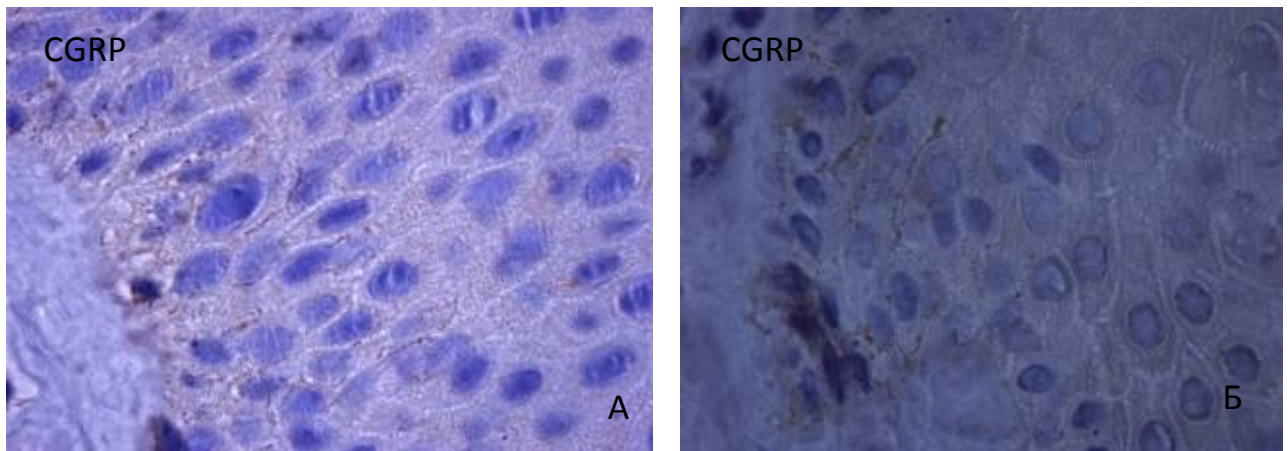


Рисунок 12 – Отсутствие экспрессии рецептора к субстанции P (SP-R) у здорового добровольца. Иммуногистохимическое окрашивание (А). Реакция непрямой иммунофлюоресценции, х 200 (Б)

В эпидермисе больных atopическим дерматитом на нервных волокнах,

прорастающих между кератиноцитами, наблюдалась экспрессия пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP). Аналогичная картина наблюдалась при исследовании биоптатов кожи больных псориазом: экспрессия пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) была выявлена на нервных волокнах, прорастающих между кератиноцитами (Рисунок 13). В биоптатах кожи от здоровых лиц контрольной группы экспрессия пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) отсутствовала (Рисунок 14).

Экспрессия рецептора к CGRP (CGRP-R) в коже больных атопическим дерматитом была выявлена на нервных волокнах, прорастающих между кератиноцитами. При исследовании биоптатов кожи больных псориазом экспрессия рецептора к CGRP (CGRP-R) также была выявлена на нервных волокнах, прорастающих между кератиноцитами (Рисунок 15). В биоптатах кожи от здоровых лиц контрольной группы экспрессия рецептора CGRP-R отсутствовала (Рисунок 16).



*Рисунок 13 – Экспрессия пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) в эпидермисе у больных атопическим дерматитом (А) и псориазом (Б).
Иммуногистохимическое окрашивание, x 1000*

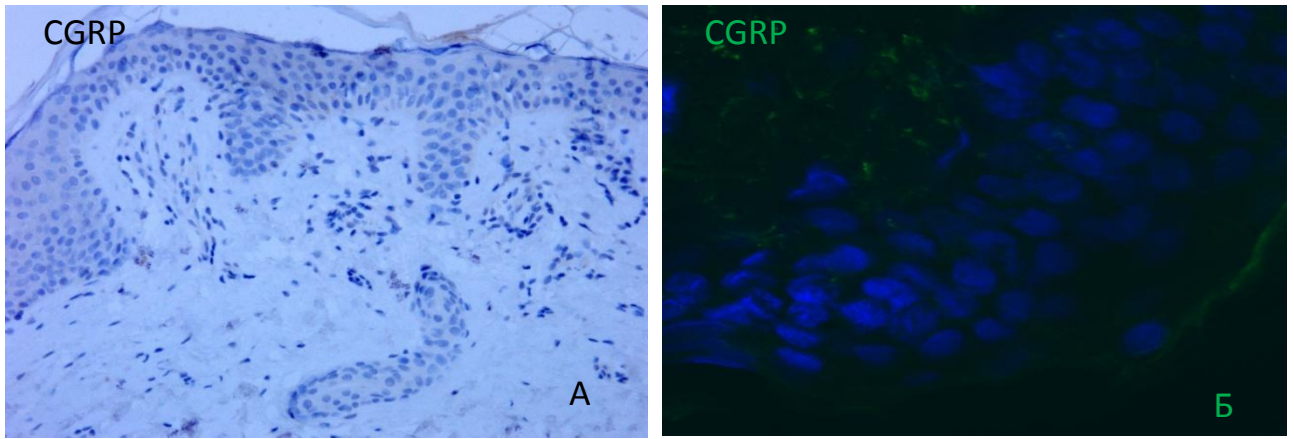


Рисунок 14 – Отсутствие экспрессии пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) у здорового человека. Иммуногистохимическое окрашивание (А). Реакция непрямой иммуофлюоресценции, х 600 (Б)

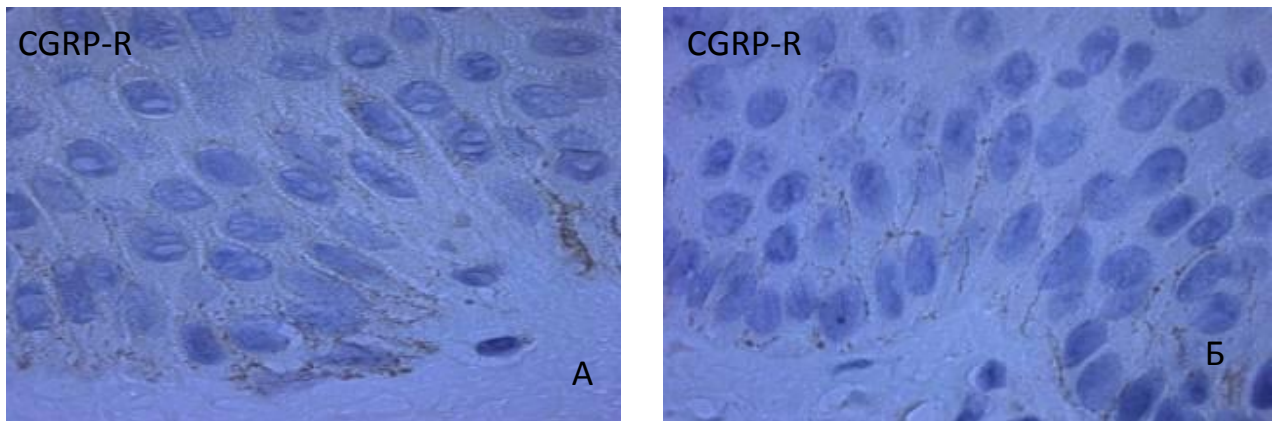


Рисунок 15 – Экспрессия рецептора пептида, связанного с геном кальцитонина, CGRP-R в эпидермисе у больных атопическим дерматитом (А) и псориазом (Б). Иммуногистохимическое окрашивание, х 1000

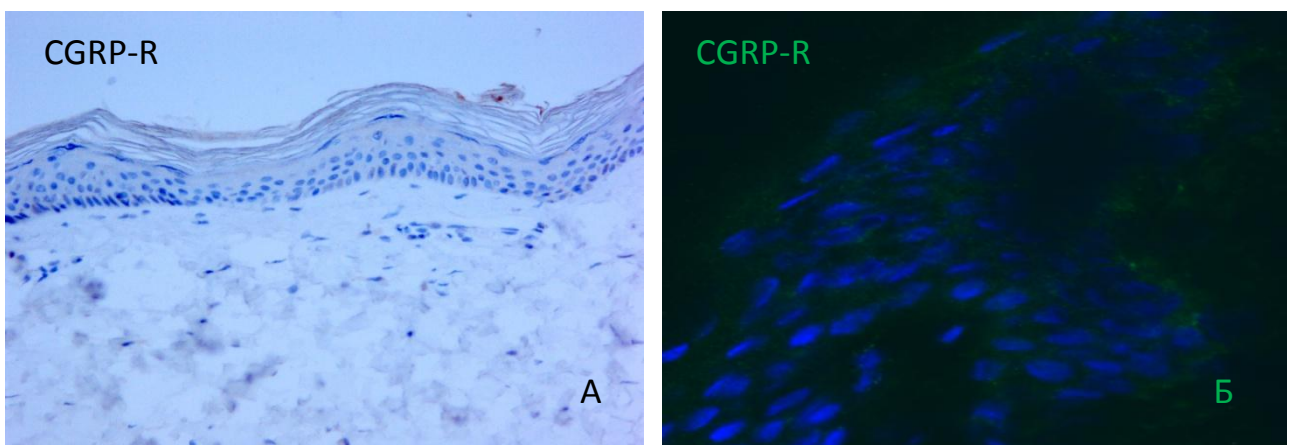


Рисунок 16 – Отсутствие экспрессии рецептора к белку, связанному с геном кальцитонина (CGRP-R) у здорового человека. Иммуногистохимическое окрашивание (А). Реакция непрямой иммуофлюоресценции, х 600 (Б)

Экспрессия белка амфирегулина у больных атопическим дерматитом выявлялась в цитоплазме кератиноцитов. У больных псориазом экспрессия амфирегулина также выявлялась в цитоплазме кератиноцитов (Рисунок 17). В биоптатах кожи от здоровых лиц контрольной группы экспрессия амфирегулина определялась в цитоплазме кератиноцитов покровного эпителия и эпителиальной выстилки волосяных фолликулов, а также в эпителиальных клетках потовых желез (Рисунок 18).

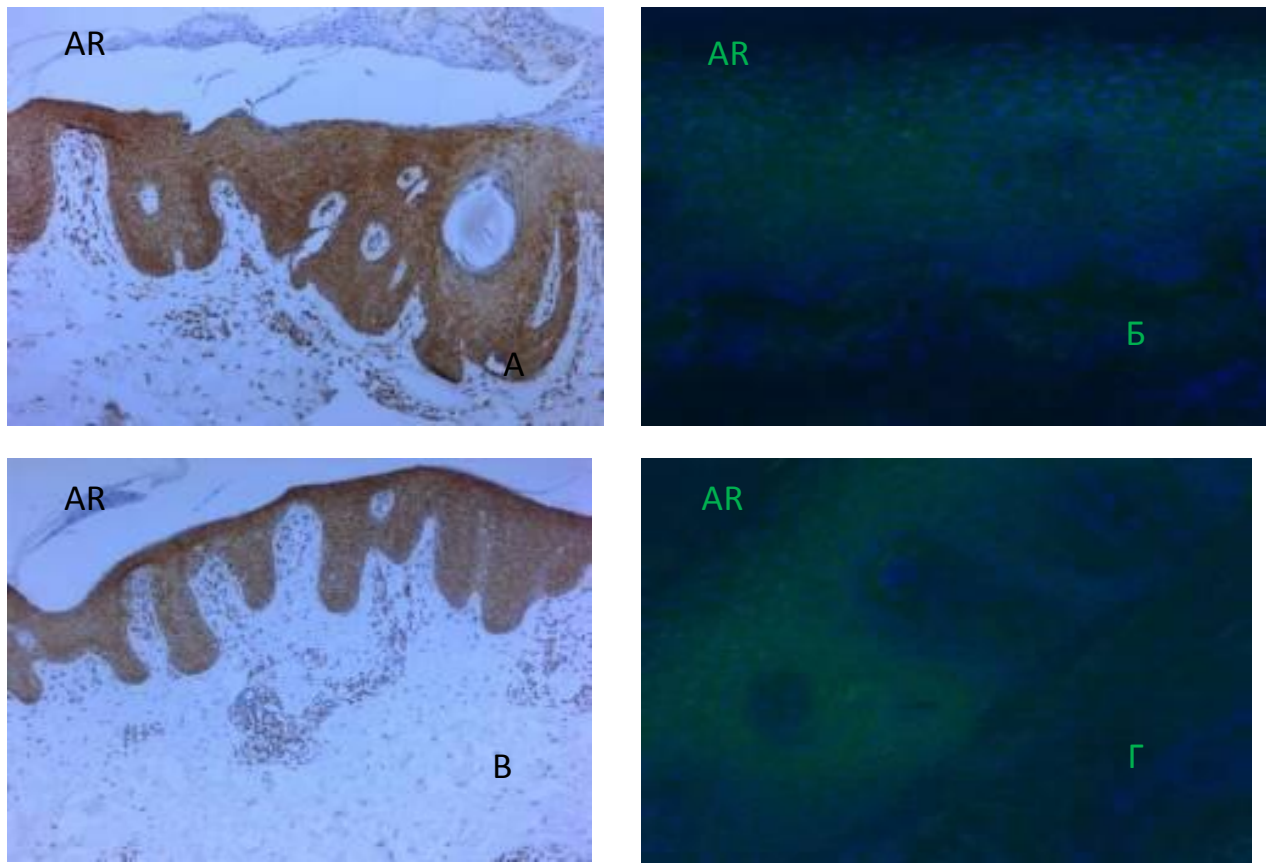


Рисунок 17 – Экспрессия белка амфирегулина (AR) в эпидермисе у больных атопическим дерматитом (иммуногистохимическое окрашивание, x 200 – А, реакция непрямой иммунофлюоресценции, x 200 – Б) и псориазом (иммуногистохимическое окрашивание, x 200 – В, реакция непрямой иммунофлюоресценции, x 200 – Г).

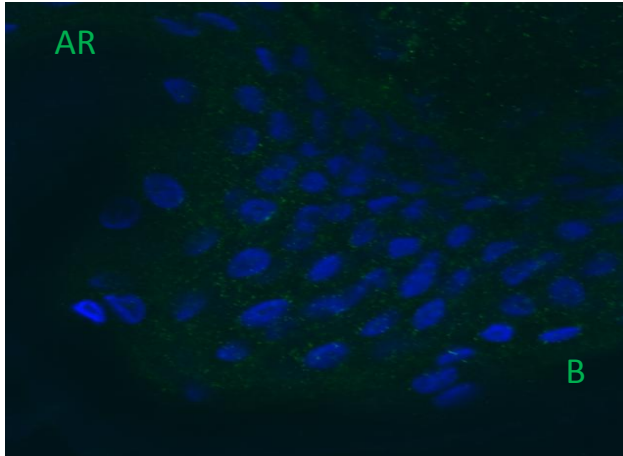
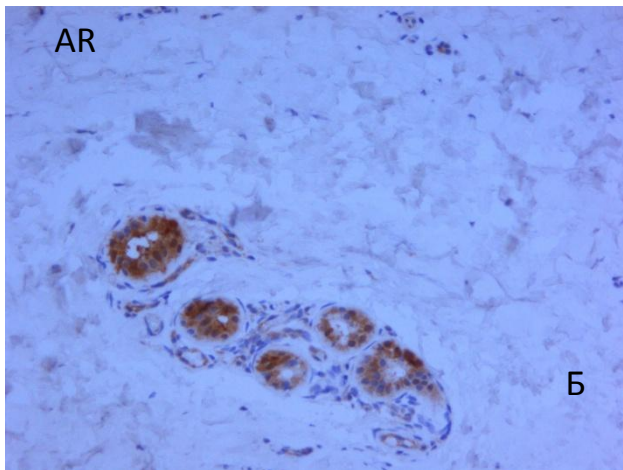
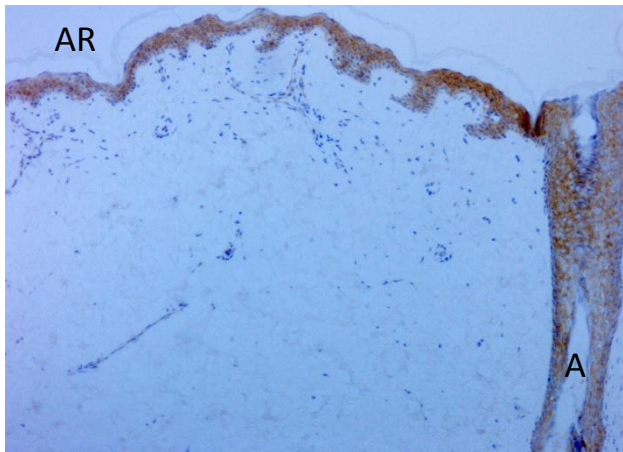


Рисунок 18 – Экспрессия белка амфирегулина (AR) у здорового человека. Иммуногистохимическое окрашивание (А, Б). Реакция непрямой иммунофлюоресценции, х 600 (В)

Экспрессия семафорина-3А у больных атопическим дерматитом наблюдалась преимущественно в базальном и супрабазальных слоях эпидермиса. У больных обыкновенным псориазом экспрессия белка семафорина-3А также наблюдалась преимущественно в базальном и супрабазальных слоях эпидермиса

(Рисунок 19). В биоптатах кожи от здоровых лиц контрольной группы экспрессия семафорина-3А была хорошо выражена во всех слоях эпидермиса, в зоне дермо-эпидермальной границы, в сосочковом слое дермы (Рисунок 20).

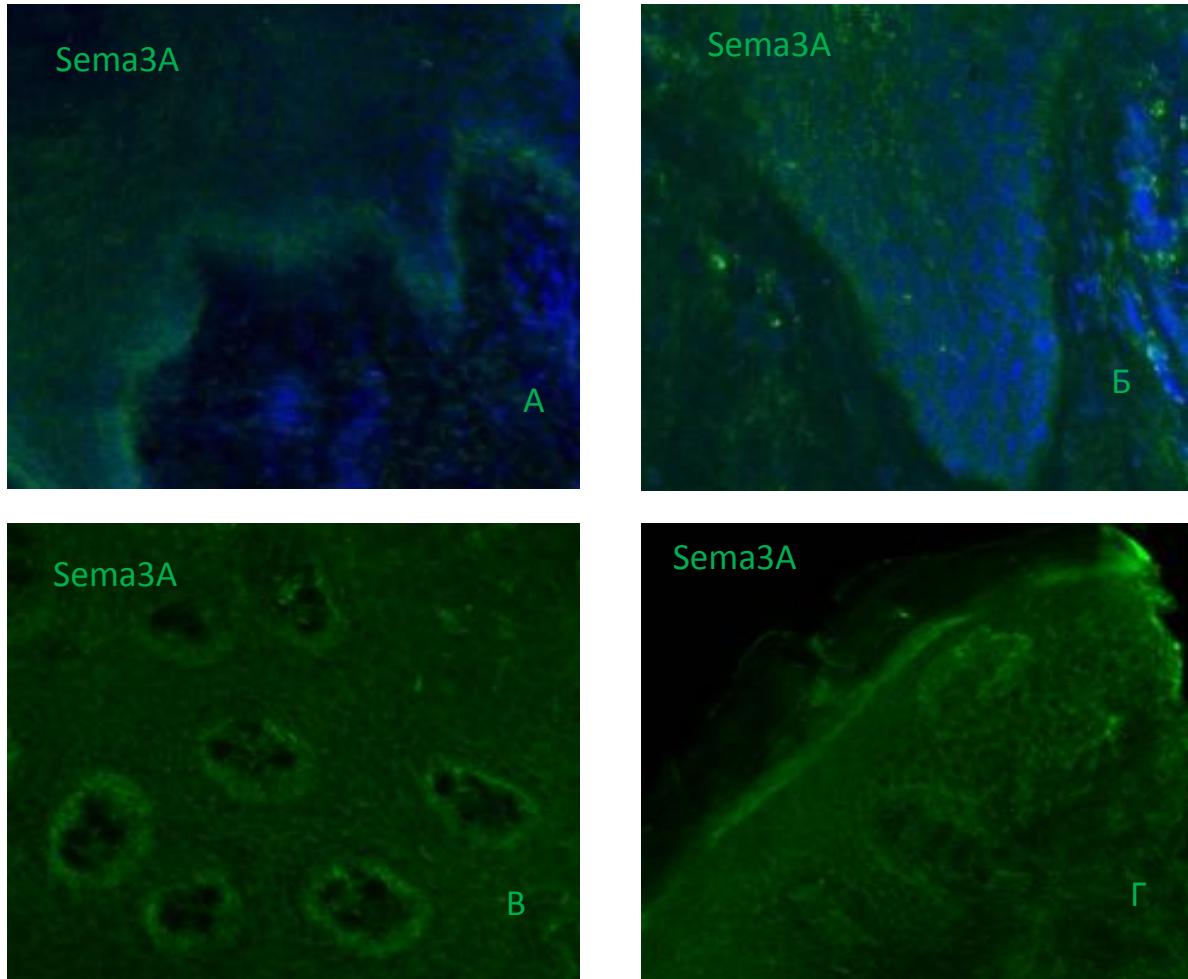


Рисунок 19 – Экспрессия белка семафорина-3А в эпидермисе у больных атопическим дерматитом (А, Б) и псориазом (В, Г). Реакция непрямой иммунофлюоресценции, х 200

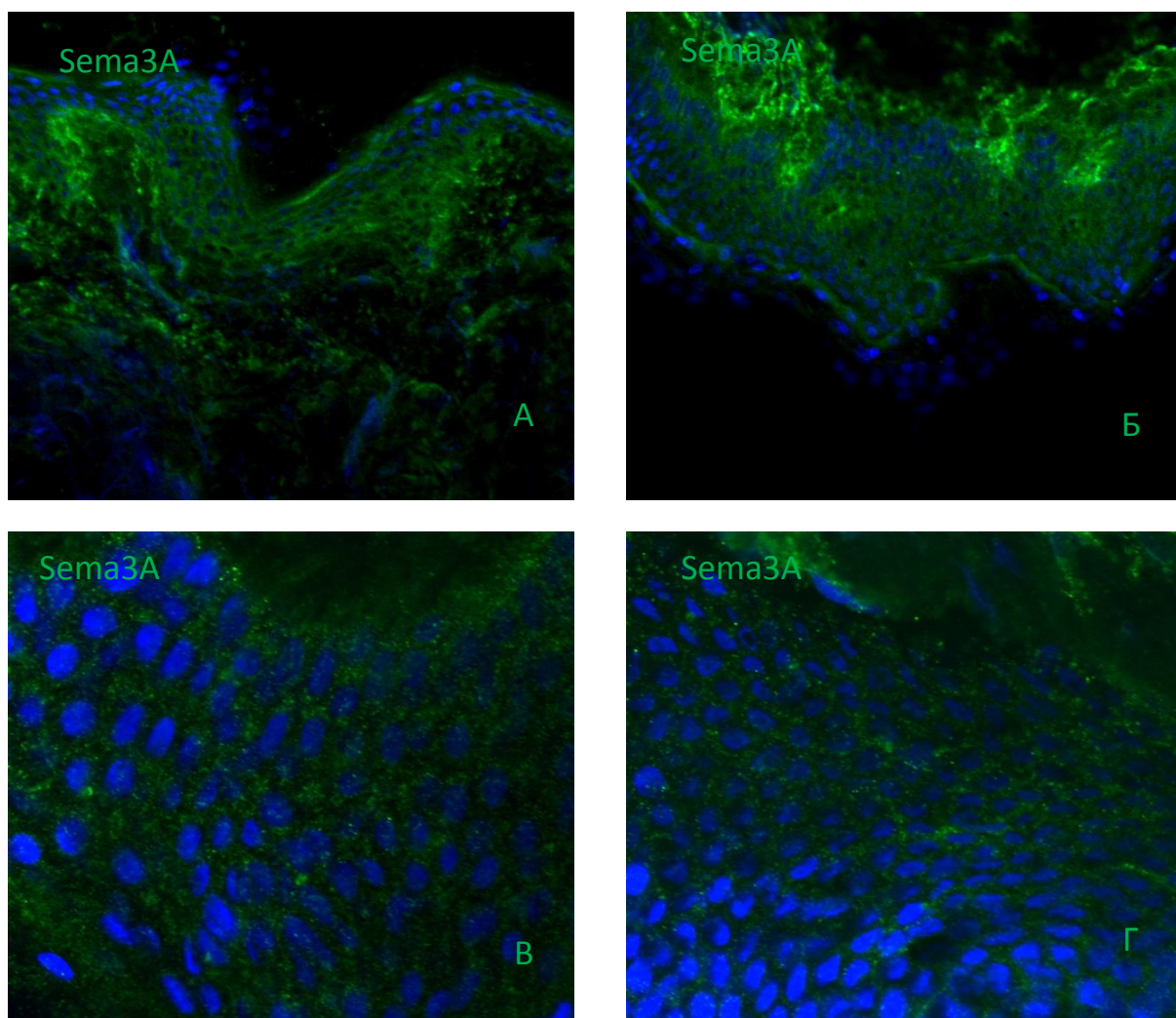


Рисунок 20 – Экспрессия семафорина 3А (Sema-3A) у здорового человека. Реакция непрямой иммунофлюоресценции (А, Б, x 200; В, Г, x 600)

Был проведен анализ частоты экспрессии нейротрофина фактора роста нервов и его рецептора (TrkA), нейропептидов субстанции Р и ее рецептора SP-R (Tas1R), пептида, связанного с геном кльцитонина, (CGRP) и его рецептора (CGRP-R), амфирегулина и семафорина-3А у 45 больных атопическим дерматитом, у 30 больных обыкновенным псориазом и в биоптатах кожи здоровых лиц контрольной группы.

Обнаружено, что у больных атопическим дерматитом статистически значимо повышена частота экспрессии белка амфирегулина, которая наблюдалась у 38-ми (84,4%) больных, по сравнению с контрольной группой, в которой экспрессия амфирегулина была выявлена у 8-ми (32,0%) человек ($p < 0,05$). Выявлена статистически значимо сниженная частота экспрессии семафорина-3А в

эпидермисе больных атопическим дерматитом, наблюдавшейся у 9-ти (20%) больных, по сравнению с контрольной группой, в которой экспрессия семафорина-3А в эпидермисе была выявлена у 18-ти (72,0%) человек ($p < 0,05$).

При сравнении группы больных атопическим дерматитом и контрольной группы не было выявлено статистически значимых различий частоты экспрессии в коже фактора роста нервов, которая была выявлена у 45 (100%) пациентов и у 20 (80%) здоровых лиц. Частота экспрессии рецептора к фактору роста нервов TrkA, наблюдавшейся в эпидермисе 8-ми (17,8%) пациентов с атопическим дерматитом также не отличалась статистически значимо от контрольной группы, где экспрессия рецепторов к фактору роста нервов TrkA не определялась ни у одного пациента (0%).

Частота экспрессии пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), выявленной у 7-х (15,6%) больных атопическим дерматитом, не отличалась статистически значимо от контрольной группы, где экспрессии CGRP выявлено не было. Также не были обнаружены статистически значимые отличия частоты экспрессии рецептора к CGRP (CGRP-R), выявленной у 5-х (11,1%) больных атопическим дерматитом, от контрольной группы, в котором экспрессия рецептора к CGRP (CGRP-R), не определялась. Не было выявлено статистически значимых различий частоты экспрессии субстанции Р между группой больных атопическим дерматитом, в которой она была выявлена у 8-ми (17,8%) человек, от контрольной группы, в которой экспрессия субстанции Р не была выявлена ни у одного человека (0%). Не обнаружено достоверных отличий частоты экспрессии рецептора к субстанции Р (SP-R) в эпидермисе больных атопическим дерматитом, выявленной у 12-ти (26,7%) человек, от контрольной группы, в котором экспрессия рецептора к субстанции Р не была выявлена ни у одного человека (0%) (Таблица 5).

При обследовании больных обыкновенным псориазом было выявлено повышение частоты экспрессии амфирегулина в эпидермисе, отмечавшейся у 27 (90,00%) пациентов, по сравнению с контрольной группой, в которой экспрессия амфирегулина в эпидермисе наблюдалась у 3 (30%) человек. Частота экспрессии

семафорина-3А в эпидермисе больных псориазом, отмечавшейся у 17 (56,6%) человек, была статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой, в которой экспрессия семафорина-3А была обнаружена у 7 (70%) человек ($p < 0,05$).

Таблица 5 – Частота экспрессии нейропептидов, их рецепторов и белков факторов роста в коже больных атопическим дерматитом и псориазом, %

Группа	SP	SP-R	CGRP	CGRP-R	ФРН	TrkA	Амфи-регулин	Сема-3А
Больные атопическим дерматитом (n=45)	17,8	26,7	15,6	11,1	100	17,8	84,4*	20,0*
Больные обыкновенным псориазом (n=30)	16,7	10,0	20,0	20,0	100	20,0	90,0*	56,7
Контрольная группа (n=25)	0	0	0	0	80	0	32,0	72,0

Примечания:

* – статистически значимые отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

SP – субстанция P, SP-R – рецептор субстанции P, CGRP – пептид, связанный с геном кальцитонина, CGRP-R – рецептор пептида, связанного с геном кальцитонина, ФРН – фактор роста нервов, TrkA – рецептор фактора роста нервов, Сема-3А – семафорин-3А

Не было обнаружено статистически значимых отличий частоты экспрессии нейротрофина фактора роста нервов в эпидермисе больных обыкновенным псориазом, наблюдавшейся у всех 30 (100%) пациентов, по сравнению с контрольной группой, где экспрессия фактора роста нервов была выявлена у 8 (80%) человек ($p < 0,05$). Не было выявлено достоверных различий частоты экспрессии рецепторов к ФРН TrkA в группе больных обыкновенным псориазом, в которой она определялась у 6-ти человек (20,0%), от контрольной группы, в котором экспрессия рецепторов к фактору роста нервов TrkA не выявлялась ни у одного человека (0%). Отсутствовали статистически значимые различия экспрессии пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) между группой больных псориазом, в которой она была выявлена у 6-х (20,00%) пациентов, и контрольной группой, в которой экспрессии в коже пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) выявлено не было ни у одного человека (0%). Не было обнаружено достоверных различий частоты экспрессии в эпидермисе больных

псориазом рецептора к CGRP (CGRP-R), выявленной у 6-х (20%) пациентов, от контрольной группы, где экспрессия CGRP-R не отмечалась ни у одного человека (0%).

Не обнаружено различий частоты экспрессии субстанции P в коже больных псориазом, у которых она экспрессировалась у 5 человек (16,67%), от контроля, в котором экспрессия субстанции P не была обнаружена ни у одного человека (0%). Частота экспрессии в эпидермисе рецептора к субстанции P (SP-R), которая наблюдалась у 3-х (10,00%) пациентов с обыкновенным псориазом, также не отличалась достоверно от контрольной группы, где экспрессия рецептора к субстанции P (SP-R) не определялась ни у одного человека.

Таким образом, у больных атопическим дерматитом была выявлена повышенная частота экспрессии в эпидермисе эпидермального фактора роста амфирегулина и сниженная частота экспрессии фактора редукции нервов семафорина-3А. Наличие у части больных в коже экспрессии нейропептидов (пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) и его рецептора (CGRP-R), субстанции P и рецептора к субстанции P (SP-R)), а также рецепторов к ФРН TrkA свидетельствует о усилении иннервации кожи. Однако поскольку экспрессия этих маркеров встречалась не во всех наблюдениях, вероятно, на их продукцию оказывают влияние и ряд других факторов, в частности наличие и продолжительность воспалительной реакции.

У больных псориазом выявлена повышенная частота экспрессии в эпидермисе амфирегулина. Наличие у части больных в коже экспрессии нейропептидов (пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) и его рецептора (CGRP-R), субстанции P и рецептора к субстанции P (SP-R)), а также рецепторов к нейротрофину фактору роста нервов TrkA свидетельствует о усилении выраженности иннервации кожи. Однако поскольку экспрессия этих маркеров встречалась не во всех наблюдениях, вероятно, на их продукцию оказывают влияние и ряд других факторов, в частности наличие и продолжительность воспалительной реакции.

3.5. Результаты количественного определения уровня экспрессии факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин и фактор редукции нервов семафорин-3А) в коже больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом методом непрямой иммунофлюоресценции

У 45 больных атопическим дерматитом и 30 больных обыкновенным псориазом количественно определяли уровень экспрессии в эпидермисе нейротрофина фактора роста нервов, эпидермального фактора роста амфирегулина и фактора редукции нервов семафорина-3А методом непрямой иммунофлюоресценции с применением конфокальной микроскопии *ex vivo*.

При статистическом анализе установлен более высокий уровень экспрессии фактора роста нервов – $685,0 \pm 162,0$ усл. ед. в эпидермисе больных атопическим дерматитом по сравнению с контрольной группой – $485,5 \pm 109,2$ усл. ед. (на 41,1%, $p < 0,001$) и пониженный уровень экспрессии семафорина-3А по сравнению с контрольной группой (на 34,5%, $p < 0,001$). Уровень экспрессии амфирегулина у больных атопическим дерматитом не отличался от контрольной группы (Таблица б).

У больных псориазом был выявлен статистически значимо повышенный уровень экспрессии амфирегулина в эпидермисе – $195,6 \pm 93,1$ усл. ед. по сравнению с контрольной группой – $109,9 \pm 78,1$ усл. ед. (на 78,0%, $p < 0,05$). Кроме того, в эпидермисе больных псориазом был статистически значимо повышен уровень экспрессии фактора роста нервов – $695,64 \pm 46,80$ усл. ед. по сравнению с контрольной группой – $485,5 \pm 75,1$ усл. ед. (на 43,3%, $p < 0,05$).

Таблица б – Уровень экспрессии белков факторов роста в коже больных атопическим дерматитом и псориазом, усл. ед. ($M \pm \sigma$)

Группа	Фактор роста нервов	Амфирегулин	Семафорин-3А
Больные атопическим дерматитом (n=45)	$685,0 \pm 162,0^*$	$109,7 \pm 59,9$	$116,7 \pm 37,9^*$
Больные обыкновенным псориазом (n=30)	$695,6 \pm 256,3^*$	$195,6 \pm 93,1^*$	$229,6 \pm 69,6$
Контрольная группа (n=25)	$485,5 \pm 109,2$	$109,9 \pm 78,1$	$178,3 \pm 75,3$

Примечание:

* – статистически значимые отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных атопическим дерматитом выявлен повышенный уровень экспрессии фактора роста нервов в эпидермисе и пониженный уровень экспрессии семафорина-3А, что свидетельствует о дисбалансе продукции в эпидермисе больных атопическим дерматитом белков, регулирующих рост нервных волокон, с преобладанием уровня экспрессии способствующего разрастанию нервных волокон фактора роста нервов. У больных псориазом обнаружен повышенный уровень экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и амфирегулина, способствующих разрастанию нервных волокон.

3.6. Результаты оценки выраженности иннервации кожи, определенной по экспрессии маркера нервных волокон белка PGP9.5, у больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции

У 45 больных атопическим дерматитом и 30 больных обыкновенным псориазом определяли экспрессию в коже маркера нервных волокон белка PGP9.5 иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции. Экспрессия маркера нервных волокон белка PGP9.5 была использована для обнаружения нервных волокон в коже. Оценка экспрессии маркера нервных волокон белка PGP9.5 включала в себя характеристику наличия или отсутствия PGP9.5⁺-нервных волокон в эпидермисе, на границе эпидермиса и дермы и в дерме. Количественный уровень экспрессии маркера нервных волокон белка PGP9.5 был использована также для оценки количества, средней длины и средней интенсивности свечения в коже больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом.

У всех 45 (100%) больных атопическим дерматитом, 30 (100%) больных обыкновенным псориазом и у 25 здоровых людей, составивших контрольную группу, экспрессия белка PGP9.5 наблюдалась на нервных волокнах, присутствующих рядом с потовыми железами и в составе сосудисто-нервных

пучков, между гладкомышечными пучками мышцы, поднимающей волос, и в нервных стволиках, присутствующих в дерме; также тонкие нервные волокна обнаруживались в сосочковом слое дермы (Рисунки 21–23).

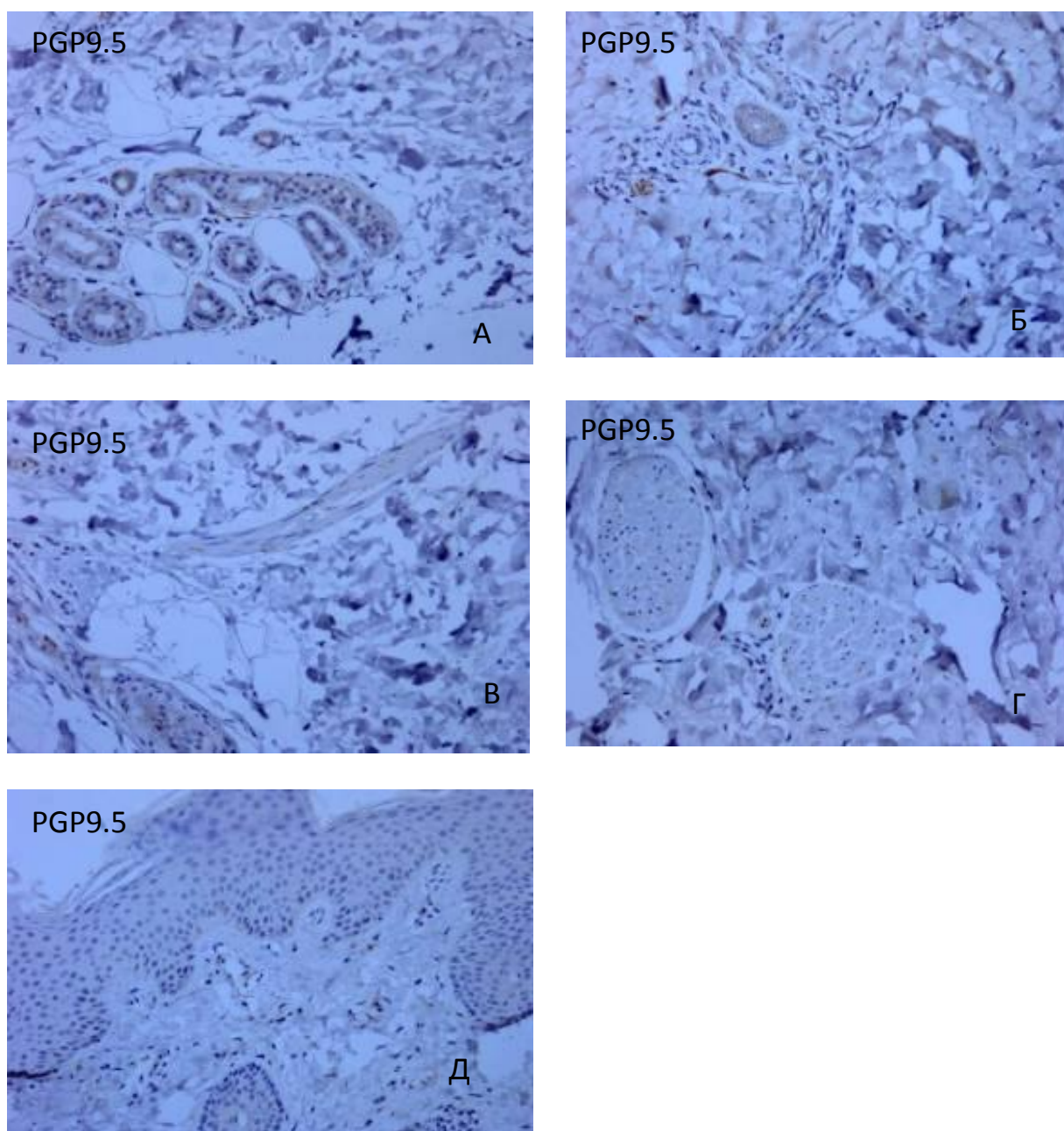


Рисунок 21 – Экспрессия белка PGP9.5 в коже больных atopическим дерматитом на нервных волокнах, присутствующих рядом с потовыми железами (А) и в составе сосудисто-нервных пучков (Б), между гладкомышечными пучками мышцы, поднимающей волос (В) и в нервных стволиках, присутствующих в дерме (Г). Тонкие нервные волокна в сосочковом слое дермы (Д). Иммуногистохимическое окрашивание, А–Г x 1000, Д x 200

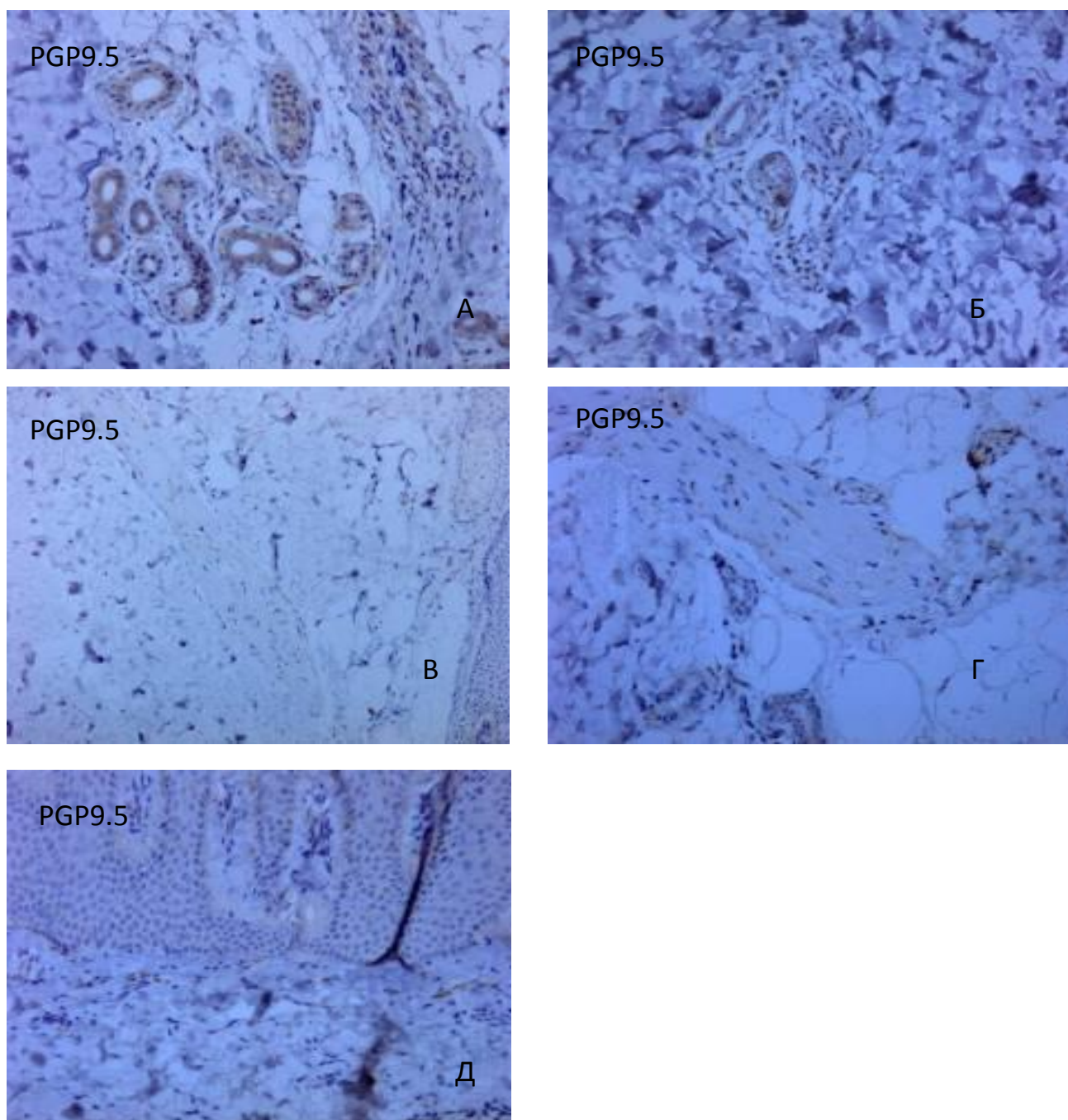


Рисунок 22 – Экспрессия белка PGP9.5 в коже больных обыкновенным псориазом на нервных волокнах, присутствующих рядом с потовыми железами (А) и в составе сосудисто-нервных пучков (Б), между гладкомышечными пучками мышцы, поднимающей волос (В) и в нервных стволиках, присутствующих в дерме (Г). Тонкие нервные волокна в сосочковом слое дермы (Д).

Иммуногистохимическое окрашивание, x 1000

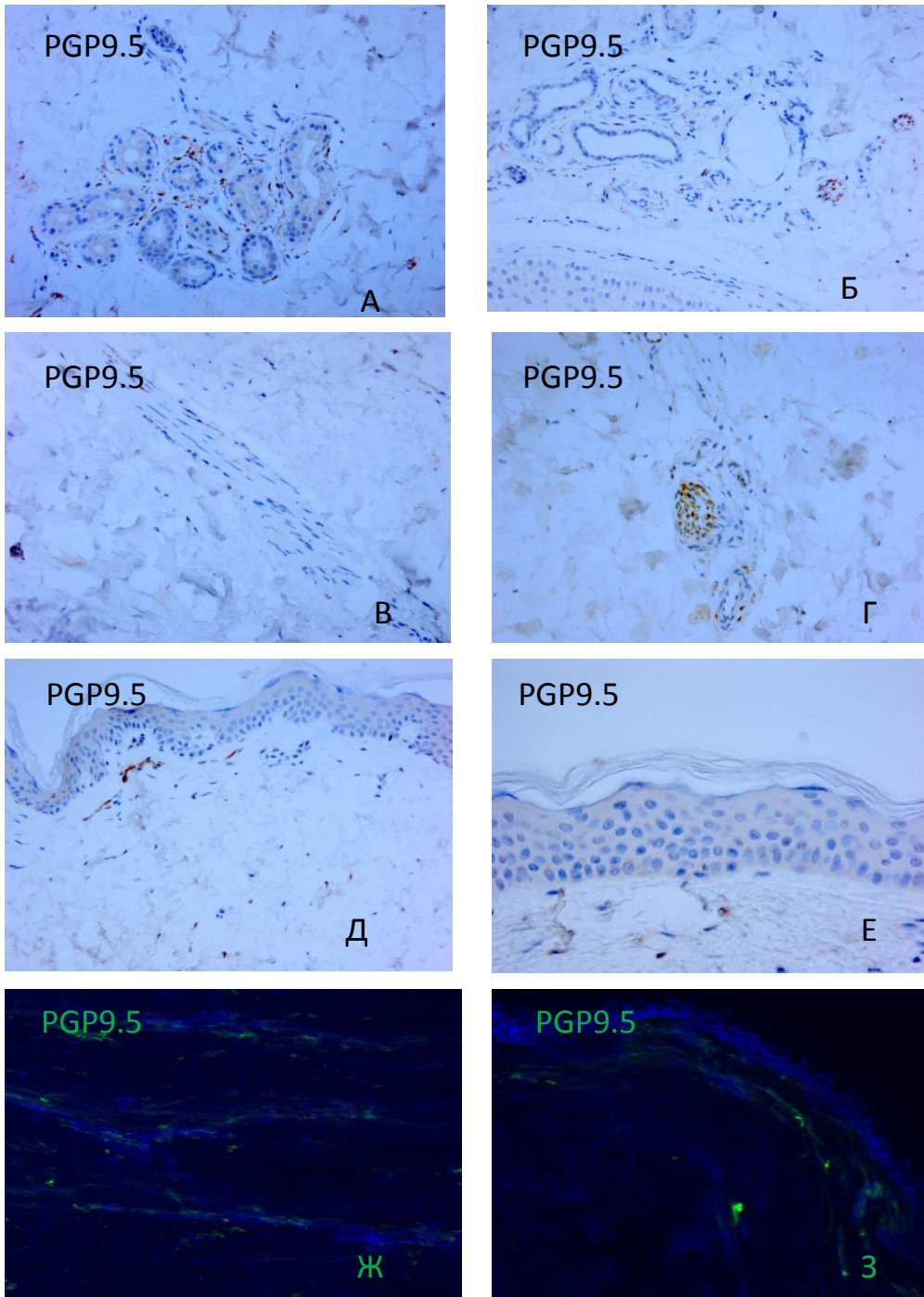


Рисунок 23 – Экспрессия белка PGP9,5 в коже здорового человека на нервных волокнах, присутствующих рядом с потовыми железами (А), в составе сосудисто-нервных пучков (Б), между гладкомышечными пучками мышцы, поднимающей волос (В), и в нервных стволиках, присутствующих в дерме (Г).

Тонкие нервные волокна в сосочковом слое дермы (Д, Е, Ж, З).

Иммуногистохимическое окрашивание (А–Е). Реакция непрямой иммунофлюоресценции, x 200 (Ж, З)

У всех больных атопическим дерматитом в эпидермисе были обнаружены нервные волокна (Рисунок 24).

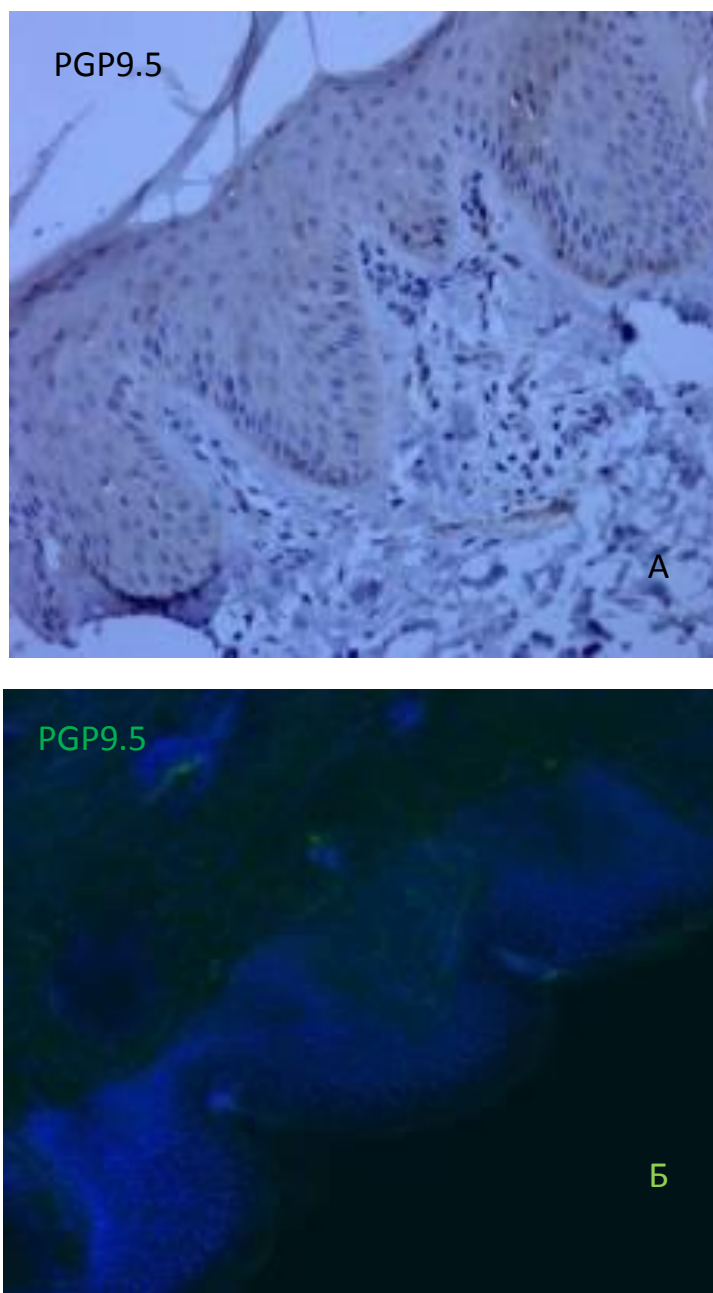


Рисунок 24 – Нервные волокна в эпидермисе больного атопическим дерматитом (иммуногистохимическое окрашивание, x 200 – А, реакция непрямой иммунофлюоресценции, x 200 – Б)

При подсчете количества нервных волокон в коже больных атопическим дерматитом выявлено повышенное по сравнению с контрольной группой содержание нервных волокон в эпидермисе – в 6,6 раз ($p < 0,001$). Кроме того, средняя длина нервных волокон в эпидермисе больных атопическим дерматитом

– $20,8 \pm 8,2$ нм оказалась в 2,3 раза больше, чем в контрольной группе – $9,1 \pm 14,3$ нм ($p=0,01$). В эпидермисе больных была также выявлена более высокая средняя интенсивность свечения нервных волокон – 1063 ± 313 усл. ед. по сравнению с контрольной группой – 548 ± 696 усл. ед. (в 1,9 раза, $p=0,01$).

При сравнении группы больных атопическим дерматитом и контрольной группы не было обнаружено статистически значимых различий в количестве нервных волокон на границе эпидермиса и дермы – $8,2 \pm 5,1$ и $6,8 \pm 6,9$, а также в дерме – $17,8 \pm 8,4$ и $13,6 \pm 12,1$ соответственно. Не было найдено также достоверных различий между группами больных атопическим дерматитом и контрольной группой при сравнении средней длины нервных волокон на границе эпидермиса и дермы – $23,3 \pm 7,0$ нм и $20,9 \pm 14,8$ нм, а также в дерме – $26,5 \pm 11,0$ нм и $21,8 \pm 7,3$ нм соответственно. Статистически значимые различия между группой больных атопическим дерматитом и контрольной группой при сравнении среднего свечения нервных волокон на границе эпидермиса и дермы – 1163 ± 223 усл. ед. и 1147 ± 515 усл. ед. и в дерме – 1237 ± 164 усл. ед. и 1267 ± 267 усл. ед. соответственно также не были выявлены.

При обследовании больных обыкновенным псориазом у всех 30 (100%) пациентов в эпидермисе была обнаружена экспрессия маркера нервных волокон белка PGP9.5, указывающая на присутствие нервных волокон в эпидермисе (Рисунок 25).

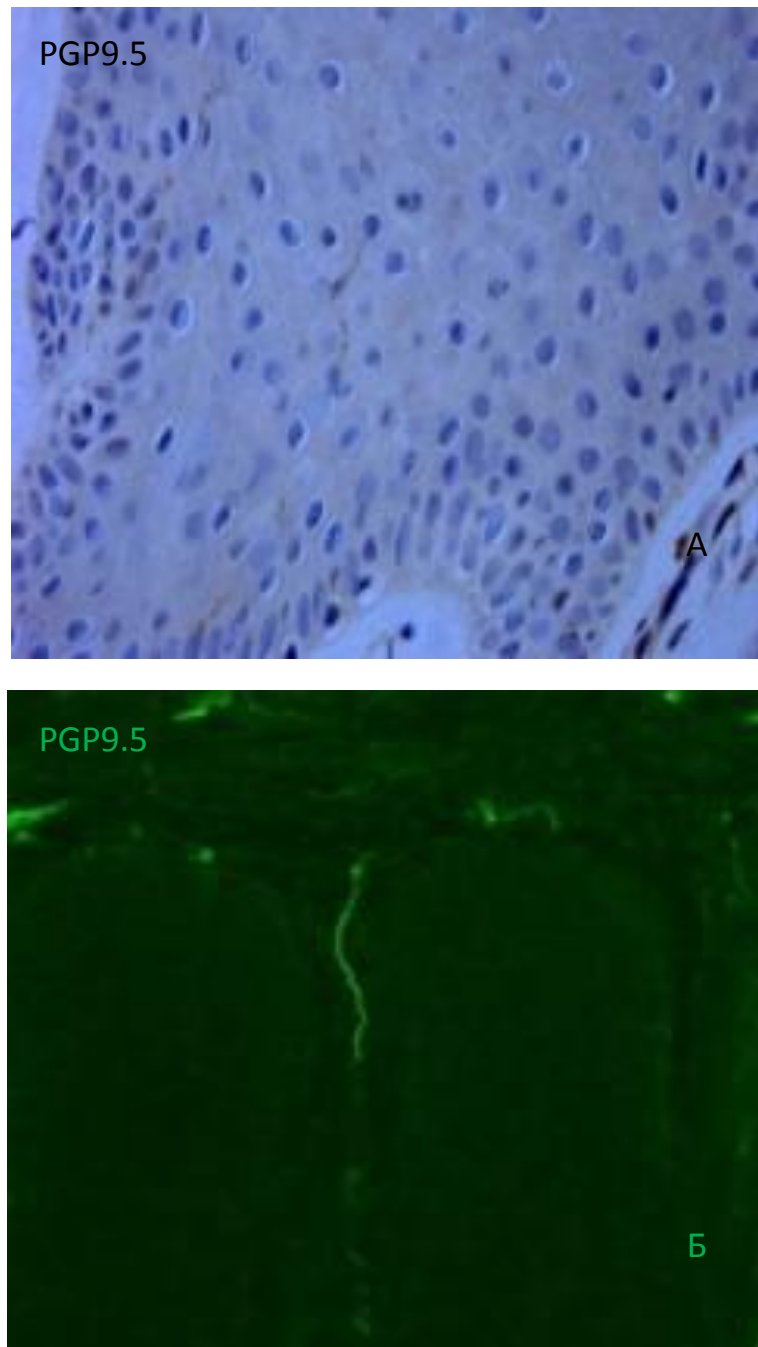


Рисунок 25 – Вростание нервных волокон в эпидермис у больных псориазом (иммуногистохимическое окрашивание, x 1000 – А, реакция непрямой иммунофлюоресценции, x 600 – Б)

При подсчете количества нервных волокон в коже больных обыкновенным псориазом обнаружено повышенное по сравнению с контрольной группой содержание нервных волокон в эпидермисе – в 9,3 раза ($p < 0,001$). Кроме того, средняя длина нервных волокон в эпидермисе больных псориазом – $28,8 \pm 15,8$ нм оказалась в 2,3 раза больше, чем в контрольной группе – $9,1 \pm 14,3$ нм ($p = 0,01$). В

эпидермисе больных псориазом была также выявлена более высокая средняя интенсивность свечения нервных волокон – 1081 ± 172 усл. ед. по сравнению с контрольной группой – 548 ± 696 усл. ед. (в 2,0 раза, $p=0,01$) (Таблица 7).

Таблица 7 – Показатели иннервации кожи у больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Больные обыкновенным псориазом (n=30)	Больные атопическим дерматитом (n=45)
Количество нервных волокон в эпидермисе	$1,0 \pm 1,8$	$9,3 \pm 1,1^*$	$6,6 \pm 3,4^*$
Количество нервных волокон на границе эпидермиса и дермы	$6,8 \pm 6,9$	$13,1 \pm 7,8^*$	$8,2 \pm 5,1$
Количество нервных волокон в дерме	$13,6 \pm 12,1$	$13,1 \pm 4,4$	$17,8 \pm 8,4$
Средняя длина нервных волокон в эпидермисе, нм	$9,1 \pm 14,3$	$28,8 \pm 15,8^*$	$20,8 \pm 8,2^*$
Средняя длина нервных волокон на границе эпидермиса и дермы, нм	$20,9 \pm 14,8$	$30,8 \pm 15,4^*$	$23,3 \pm 7,0$
Средняя длина нервных волокон в дерме, нм	$21,8 \pm 7,3$	$28,0 \pm 13,1$	$26,5 \pm 11,0$
Средняя интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе, усл.ед.	548 ± 696	$1081 \pm 172^*$	$1063 \pm 313^*$
Средняя интенсивность свечения нервных волокон на границе эпидермиса и дермы, усл.ед.	1146 ± 515	1176 ± 142	1162 ± 223
Средняя интенсивность свечения нервных волокон в дерме, усл.ед.	1267 ± 267	1256 ± 184	1237 ± 164

Примечания:

* – статистически значимые отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

В группе больных обыкновенным псориазом выявлены также статистически значимо повышенные по сравнению с контрольной группой количество нервных волокон на границе эпидермиса и дермы – $13,1 \pm 7,8$ и $6,8 \pm 6,9$ ($p=0,003$) и средняя длина нервных волокон на границе эпидермиса и дермы – $30,8 \pm 15,4$ нм и $20,9 \pm 14,8$ нм ($p=0,019$) соответственно.

Статистически значимые различия между группой больных обыкновенным псориазом и контрольной группой при сравнении средней длины нервных

волокон в дерме – $28,0 \pm 13,1$ нм и $21,8 \pm 7,3$ нм соответственно не были найдены. Не были также обнаружены достоверные различия между группой больных обыкновенным псориазом и контрольной группой при сравнении среднего свечения нервных волокон на границе эпидермиса и дермы – 1176 ± 142 усл. ед. и 1147 ± 515 усл. ед. и в дерме – 1256 ± 184 усл. ед. и 1267 ± 267 усл. ед. соответственно.

Таким образом, в результате анализа результатов иммуногистохимических исследований и исследований методом непрямой иммунофлюоресценции в эпидермисе больных атопическим дерматитом была выявлена экспрессия маркера нервных волокон белка PGP9.5, свидетельствующая о проникновении нервных волокон в эпидермис больных атопическим дерматитом. У больных обыкновенным псориазом в эпидермисе была повышена частота экспрессии белка PGP9.5, указывающая на проникновение нервных волокон в эпидермис.

Количественное определение уровня маркера нервных волокон белка PGP9.5 показало повышение количества, средней длины и средней интенсивности свечения нервных волокон в эпидермисе больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом, что подтверждает данные о повышении выраженности иннервации эпидермиса у больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ОБЫКНОВЕННЫМ ПСОРИАЗОМ ОТ УРОВНЯ ПРОДУКЦИИ В КРОВИ И ЭКСПРЕССИИ В КОЖЕ НЕЙРОПЕПТИДОВ СУБСТАНЦИИ P И ПЕПТИДА, СВЯЗАННОГО С ГЕНОМ КАЛЬЦИТОНИНА) И ФАКТОРОВ РОСТА (НЕЙРОТРОФИНА ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ, ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА АМФИРЕГУЛИНА И ФАКТОРА РЕДУКЦИИ НЕРВОВ СЕМАФОРИНА-3A)

С целью выявления корреляционных связей между клиническими

показателями больных атопическим дерматитом (степень тяжести заболевания, оценивавшаяся с помощью индекса SCORAD, степень выраженность зуда) и обыкновенным псориазом (степень тяжести заболевания, оценивавшаяся с помощью индекса PASI, степень выраженность зуда) и показателями содержания в сыворотке крови и экспрессии в коже больных атопическим дерматитом и псориазом нейропептидов и факторов роста был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена r .

Была обнаружена сильная корреляционная связь между степенью тяжести атопического дерматита и интенсивностью зуда ($r=0,838$; $p=0,000$). У больных псориазом выявлена слабая корреляционная связь между степенью тяжести заболевания и интенсивностью зуда ($r=0,343$; $p=0,001$).

Выявлена слабая отрицательная корреляционная связь между степенью тяжести атопического дерматита и уровнем содержания в сыворотке крови семафорина-3А ($r=-0,346$; $p=0,020$), а также слабая отрицательная корреляционная связь между интенсивностью зуда у больных атопическим дерматитом и уровнем содержания в сыворотке крови семафорина-3А ($r=-0,332$; $p=0,026$).

Обнаружена положительная корреляционная связь интенсивности зуда у больных атопическим дерматитом с уровнем экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов ($r=0,749$; $p=0,000$) и отрицательная корреляционная связь между интенсивностью зуда и уровнем экспрессии в эпидермисе фактора редукции нервов семафорина-3А ($r=-0,522$; $p=0,015$). Корреляционных связей между интенсивностью зуда у больных атопическим дерматитом и уровнем экспрессии амфирегулина в эпидермисе не обнаружено.

Выявлена положительная корреляционная связь между интенсивностью зуда у больных атопическим дерматитом и количеством ($r=0,691$; $p=0,000$), средней длиной ($r=0,671$; $p=0,000$) и средней интенсивностью свечения нервных волокон ($r=0,665$; $p=0,000$) в эпидермисе. Установлена сильная положительная корреляционная связь между уровнем экспрессии фактора роста нервов в эпидермисе больных атопическим дерматитом и количеством ($r=0,713$; $p=0,000$), длиной ($r=0,676$; $p=0,000$) и средней интенсивностью свечения нервных волокон

($r=0,623$; $p=0,000$) в эпидермисе. Обнаружена также отрицательная корреляционная связь между уровнем экспрессии в эпидермисе больных атопическим дерматитом семафорина-3А и количеством ($r=-0,594$; $p=0,000$), длиной ($r=-0,510$; $p=0,000$), средней интенсивностью свечения нервных волокон в эпидермисе ($r=-0,487$; $p=0,001$).

Корреляционный анализ обнаружил положительную корреляционную связь степени тяжести псориаза, оцененной с помощью индекса PASI, с уровнем экспрессии амфирегулина в коже ($r=0,497$, $p=0,005$), средней длиной нервных волокон в эпидермисе ($r=0,362$, $p=0,049$), средней интенсивностью свечения нервных волокон в эпидермисе ($r=0,420$, $p=0,02$).

Была также выявлена положительная корреляционная связь между интенсивностью зуда у больных псориазом и уровнем экспрессии в эпидермисе эпидермального фактора роста амфирегулина ($r=0,508$, $p=0,004$), нейротрофина фактора роста нервов в эпидермисе ($r=0,640$, $p=0,000$), количеством и длиной нервных волокон в эпидермисе ($r=0,660$, $p=0,000$; $r=0,557$, $p=0,001$ соответственно).

Обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем экспрессии амфирегулина в эпидермисе больных псориазом и средней длиной нервных волокон в эпидермисе ($r=0,473$, $p=0,008$), дерме ($r=0,539$, $p=0,002$), а также средней интенсивностью свечения нервных волокон в эпидермисе ($r=0,414$, $p=0,023$) и на границе эпидермиса и дермы ($r=0,421$, $p=0,02$).

У больных псориазом была также выявлена положительная корреляционная связь между уровнем экспрессии фактора роста нервов и количеством нервных волокон в эпидермисе ($r=0,413$, $p=0,023$), средней длиной нервных волокон в эпидермисе ($r=0,379$, $p=0,039$). Уровень экспрессии фактора роста нервов прямо коррелировал также со средней интенсивностью свечения нервных волокон в эпидермисе больных псориазом ($r=0,390$, $p=0,033$).

Корреляционных связей между степенью тяжести атопического дерматита и содержанием в сыворотке крови субстанции Р, пептида, связанного с геном кальцитонина, амфирегулина, семафорина-3А и фактора роста нервов выявлено

не было. Корреляционные связи между степенью выраженности зуда у больных атопическим дерматитом и содержанием в сыворотке крови субстанции P, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), амфирегулина, семафорина-3А и фактора роста нервов не выявлены.

Корреляционные связи между степенью тяжести псориаза и содержанием в сыворотке крови больных псориазом субстанции P, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), амфирегулина, семафорина-3А и ФРН не выявлены. Корреляционных связей между степенью выраженности зуда у больных псориазом и содержанием в сыворотке крови субстанции P, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), амфирегулина и семафорина-3А также выявлено не было.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ДИНАМИКИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И СОДЕРЖАНИЯ НЕЙРОПЕПТИДОВ (СУБСТАНЦИИ P, ПЕПТИДА, СВЯЗАННОГО С ГЕНОМ КАЛЬЦИТОНИНА), БЕЛКОВ – ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ, АМФИРЕГУЛИНА И СЕМАФОРИНА-3А В КРОВИ И КОЖЕ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ФОТОТЕРАПИИ – УЗКОПОЛОСНОЙ СРЕДНЕВОЛНОВОЙ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ ТЕРАПИИ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 311 НМ ИЛИ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ 0,1% МАЗЬЮ ТАКРОЛИМУСА И БОЛЬНЫХ ОБЫКНОВЕННЫМ ПСОРИАЗОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПУВА-ТЕРАПИИ (ДЛИНА ВОЛНЫ 320–400 НМ) С ПЕРОРАЛЬНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА

5.1. Оценка динамики клинических показателей состояния больных атопическим дерматитом после курса узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм или наружной терапии 0,1% мазью такролимуса и обыкновенным псориазом после курса ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора

Для терапии больных атопическим дерматитом назначали курс

узкополосной (311 нм) фототерапии или наружное лечение 0,1% мазью такролимуса, для лечения больных обыкновенным псориазом – курс ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора амми большой плодов фурукумарины.

Курс узкополосной (311 нм) фототерапии был проведен 45 больным атопическим дерматитом, среди которых атопический дерматит средней тяжести был диагностирован у 14 (31,1%) больных, тяжелый атопический дерматит – у 31 (68,9%) больных. Индекс SCORAD у больных атопическим дерматитом, которым назначали лечение методом узкополосной (311 нм) фототерапии, составлял от 29,9 до 82,7 баллов, в среднем $50,1 \pm 12,6$ баллов. Жалобы на слабый зуд предъявляли 3 (6,7%) на умеренный зуд – 12 (26,7%) больных, на выраженный зуд – 30 (66,7%) больных. Интенсивность зуда составляла от 2 до 10, в среднем – $7,6 \pm 2,3$ балла. На курс узкополосной (311 нм) фототерапии назначали 16 процедур. Максимальная доза облучения варьировала от 0,3 до 1,37 Дж/см². Курсовая доза облучения составила $7,9 \pm 3,6$ Дж/см².

После курса узкополосной (311 нм) фототерапии индекс SCORAD у больных варьировал от 3,9 до 35,6 баллов. Проведение курса фототерапии привело к статистически значимому уменьшению индекса SCORAD с $50,1 \pm 12,6$ до $13,9 \pm 7,7$ баллов (в 3,6 раза, $p < 0,05$). Интенсивность зуда после лечения методом узкополосной (311 нм) фототерапии варьировала от 0 до 6 и статистически значимо уменьшилась с $7,6 \pm 2,3$ до $1,3 \pm 1,5$ баллов (в 4,6 раза, $p < 0,05$). После фототерапии зуд отсутствовал у 15 (33,3%) больных атопическим дерматитом, на слабый зуд жаловались 24 (53,4%) больных, на умеренный зуд – 6 (13,3%) больных (Рисунок 26).

В группе больных атопическим дерматитом, которым была проведена наружная терапия 0,1% мазью такролимуса, атопический дерматит средней тяжести был диагностирован у 12 (26,7%) больных, тяжелый атопический дерматит – у 33 (73,3%) больных. Индекс SCORAD составлял от 28,4 до 79,9, в среднем – $49,5 \pm 11,9$ баллов, интенсивность зуда – от 2 до 10, в среднем – $7,7 \pm 2,1$ балла. Слабый зуд отмечали 3 (6,7%) больных, умеренный – 13 (28,9%) больных,

выраженный зуд – 29 (64,4%) больных.

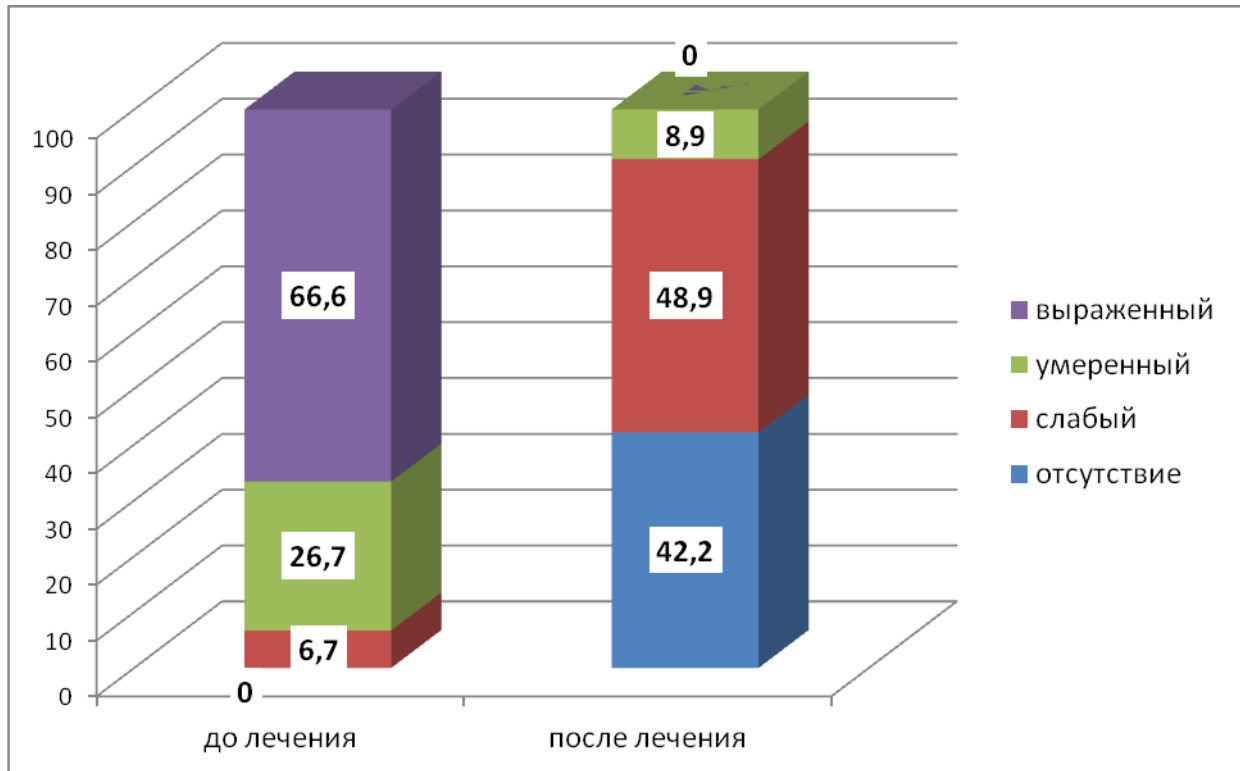


Рисунок 26 – Распределение больных атопическим дерматитом, которым проводили узкополосную (311 нм) фототерапию, по интенсивности зуда (n=45), %.

После проведенной наружной терапии 0,1% мазью такролимуса у всех больных было отмечено улучшение состояния кожи. Индекс SCORAD у больных после лечения варьировал от 4,1 до 38,5 баллов. Наружная терапия 0,1% мазью такролимуса привела к статистически значимому уменьшению индекса SCORAD с $49,5 \pm 11,9$ до $15,0 \pm 8,3$ баллов (в 3,3 раза, $p < 0,05$). После наружной терапии 0,1% мазью такролимуса зуд отсутствовал у 17 (37,8%) больных, слабый зуд отмечали 24 (53,3%) больных, умеренный зуд – 4 (8,9%) пациентов (Рисунок 27). Интенсивность зуда в результате лечения статистически значимо уменьшилась с $7,7 \pm 2,1$ до $1,8 \pm 1,7$ баллов (в 4,3 раза, $p < 0,05$).

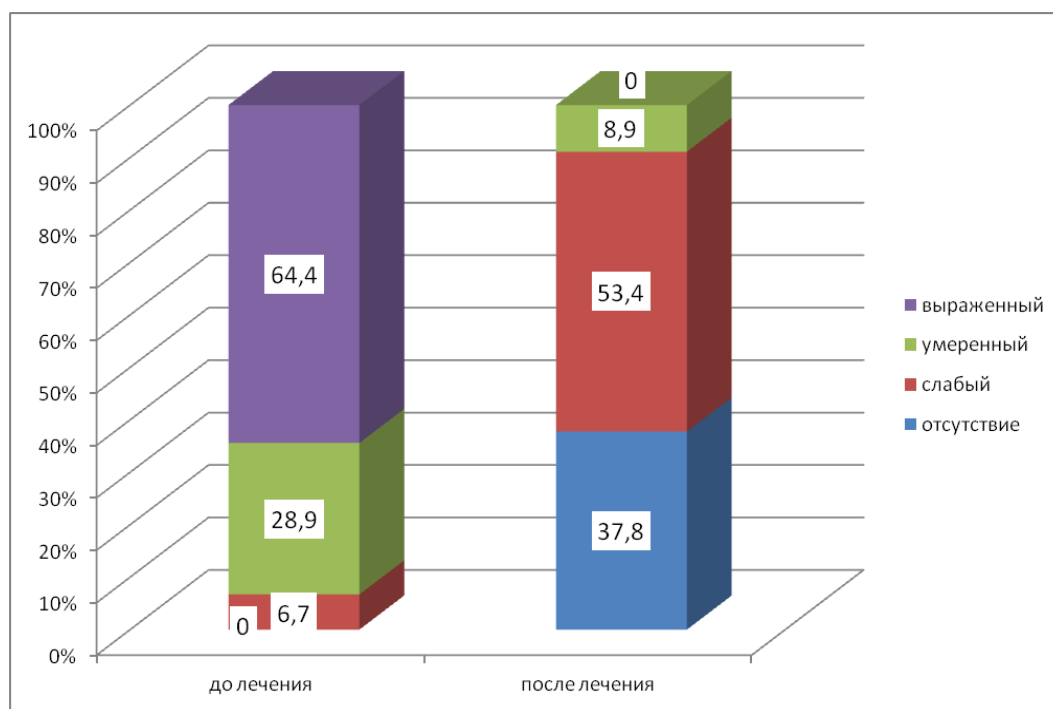


Рисунок 27 – Распределение больных атопическим дерматитом, которым проводили наружное лечение 0,1% мазью такролимуса, по интенсивности зуда (n=45), %

90 больным обыкновенным псориазом был проведен курс ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора, состоявший из 16 процедур. Минимальная доза УФА облучения варьировала от 0,25 до 0,5 Дж/см². Средняя минимальная доза УФА облучения составила 0,44±0,10 Дж/см². Максимальная доза УФА облучения составляла от 2,25 до 5,0 Дж/см², в среднем – 4,1±0,8 Дж/см². Суммарная курсовая доза УФА варьировала от 26 до 49,5 Дж/см². Средняя суммарная курсовая доза УФА облучения составила 36,8±8,1 Дж/см². После проведенного курса ПУВА-терапии индекс PASI у больных псориазом составлял от 0,6 до 22,7. Индекс PASI у больных псориазом после лечения статистически значимо уменьшился с 24,5±11,1 до 5,1±4,5 (в 4,8 раза, p<0,05). Уменьшение показателя PASI на 75% и более после курса ПУВА-терапии было достигнуто у 83,3% больных псориазом.

Интенсивность зуда у больных обыкновенным псориазом после курса ПУВА-терапии составляла от 0 до 4 баллов, статистически значимо уменьшившись с 2,7±2,3 до 0,6±1,1 балла (в 4,5 раз, p<0,05). После проведенной терапии у 59 (65,5%) больных псориазом зуд отсутствовал, слабый зуд отмечали

26 (28,9%) больных, умеренный – 5 (5,6%) больных (Рисунок 28). Выявленного зуда у больных псориазом после проведенного лечения не отмечалось.

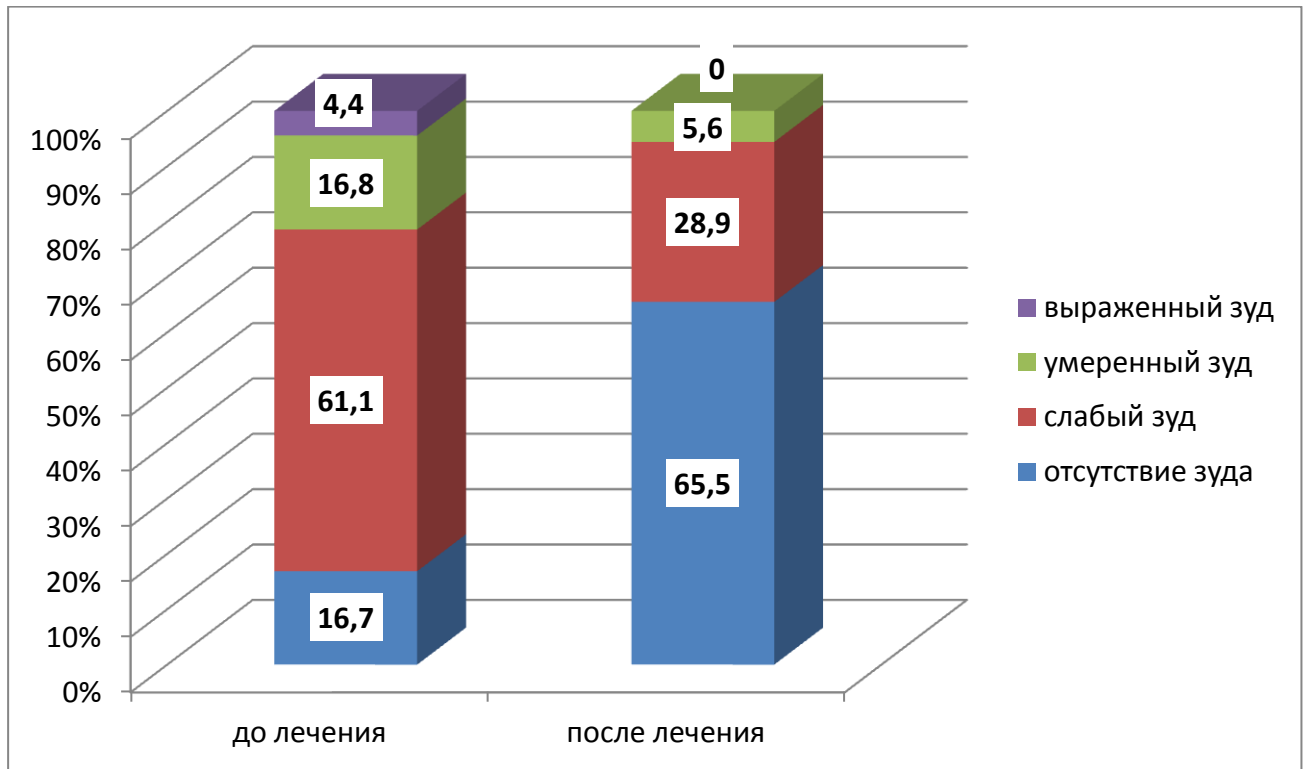


Рисунок 28 – Распределение больных обыкновенным псориазом, которым проводили ПУВА-терапию с пероральным применением фотосенсибилизатора, по интенсивности зуда (n=90), %

Таким образом, узкополосная (311 нм) фототерапия больных атопическим дерматитом, как и наружная терапия 0,1% мазью такролимуса способствует не только уменьшению степени тяжести заболевания, но и снижению у больных интенсивности зуда. ПУВА-терапия также способствует как уменьшению степени тяжести обыкновенного псориаза, так и уменьшению у больных интенсивности зуда.

5.2. Оценка динамики уровня содержания нейропептидов и факторов роста в крови больных атопическим дерматитом после курса узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм или наружной терапии 0,1% мазью такролимуса и обыкновенным псориазом после курса ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора

У 45 больных атопическим дерматитом, из которых 30 больных получали лечение методом узкополосной (311 нм) фототерапии и 15 больных — наружную терапию 0,1% мазью такролимуса, и у 45 больных обыкновенным псориазом, которым был проведен курс ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора, через 4 недели лечения повторно был определен уровень содержания в сыворотке крови субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), фактора роста нервов, амфирегулина и семафорина-3А методом ИФА.

После проведенного курса узкополосной (311 нм) фототерапии у больных атопическим дерматитом статистически значимо повысился уровень содержания семафорина-3А в сыворотке крови в 2,0 раза с $0,06 \pm 0,01$ нг/мл до $0,12 \pm 0,02$ нг/мл ($p < 0,05$) (Рисунок 29).

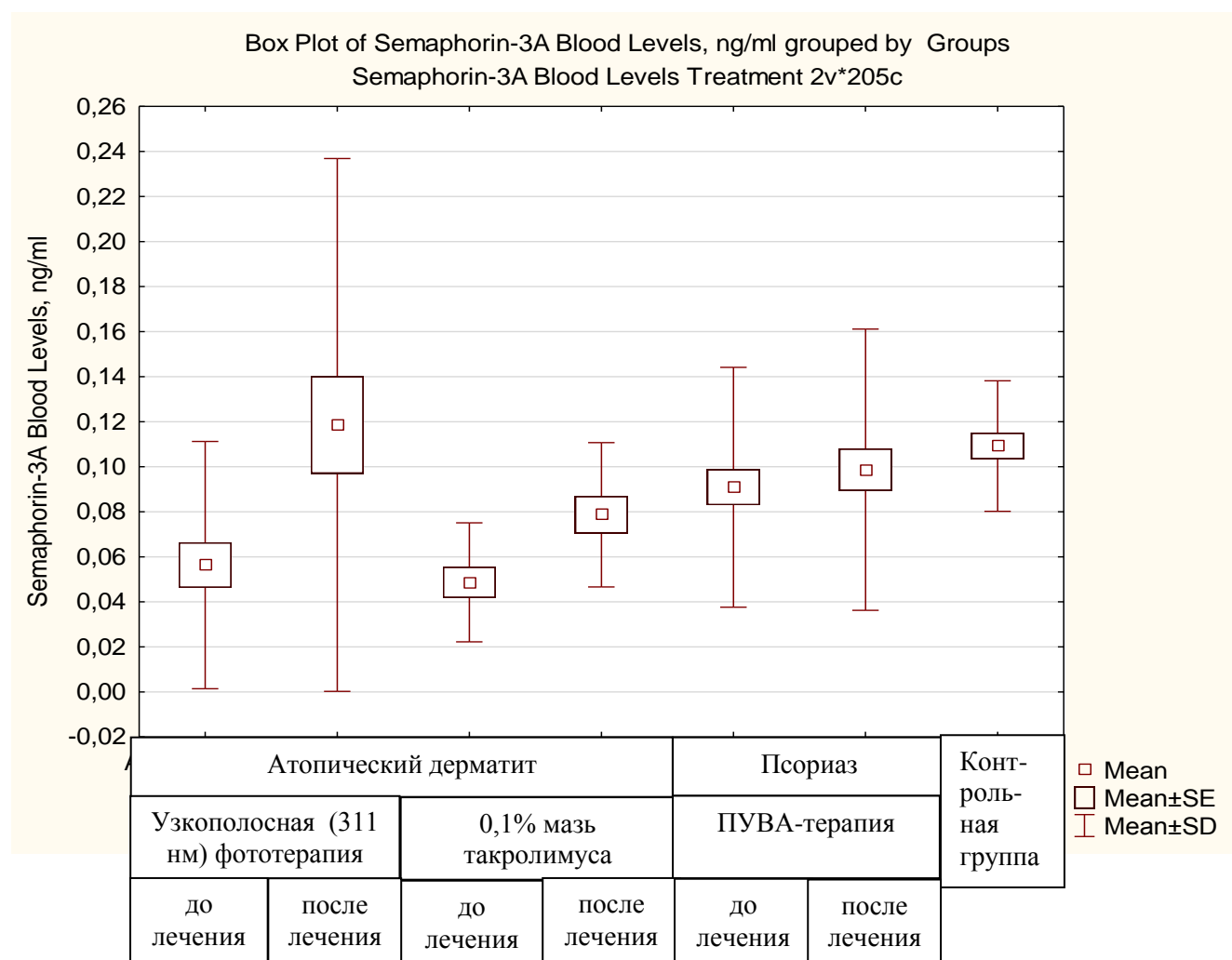


Рисунок 29 – Концентрация семафорина-3А в сыворотке крови больных атопическим дерматитом (АтД) и псориазом

Статистически значимых изменений уровня содержания в сыворотке крови больных атопическим дерматитом субстанции Р, амфирегулина, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), семафорина-3А и фактора роста нервов после курса узкополосной (311 нм) фототерапии выявлено не было. Уровень содержания нейропептида субстанции Р в сыворотке крови больных атопическим дерматитом до лечения методом узкополосной (311 нм) фототерапии составлял $13,60 \pm 8,82$ пг/мл, а после – $11,62 \pm 10,44$ пг/мл (Рисунок 30).

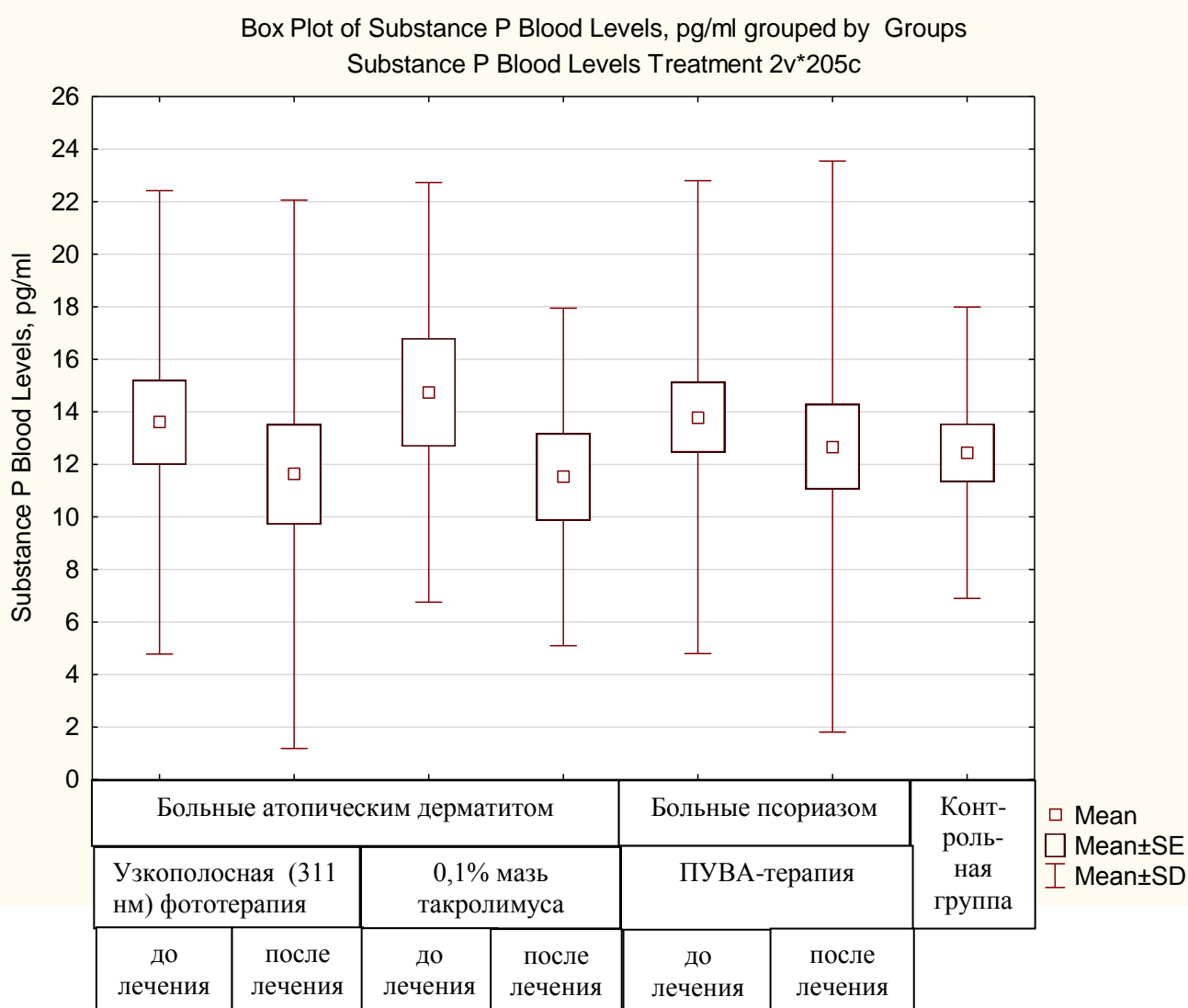


Рисунок 30 – Концентрация субстанции Р в сыворотке крови больных атопическим дерматитом (АтД) и псориазом

Уровень содержания амфирегулина в сыворотке крови больных атопическим дерматитом, которым был проведен курс узкополосной (311 нм)

фототерапии, составлял до лечения $10,71 \pm 8,23$ пг/мл и после терапии – $9,05 \pm 9,61$ пг/мл (Рисунок 31).

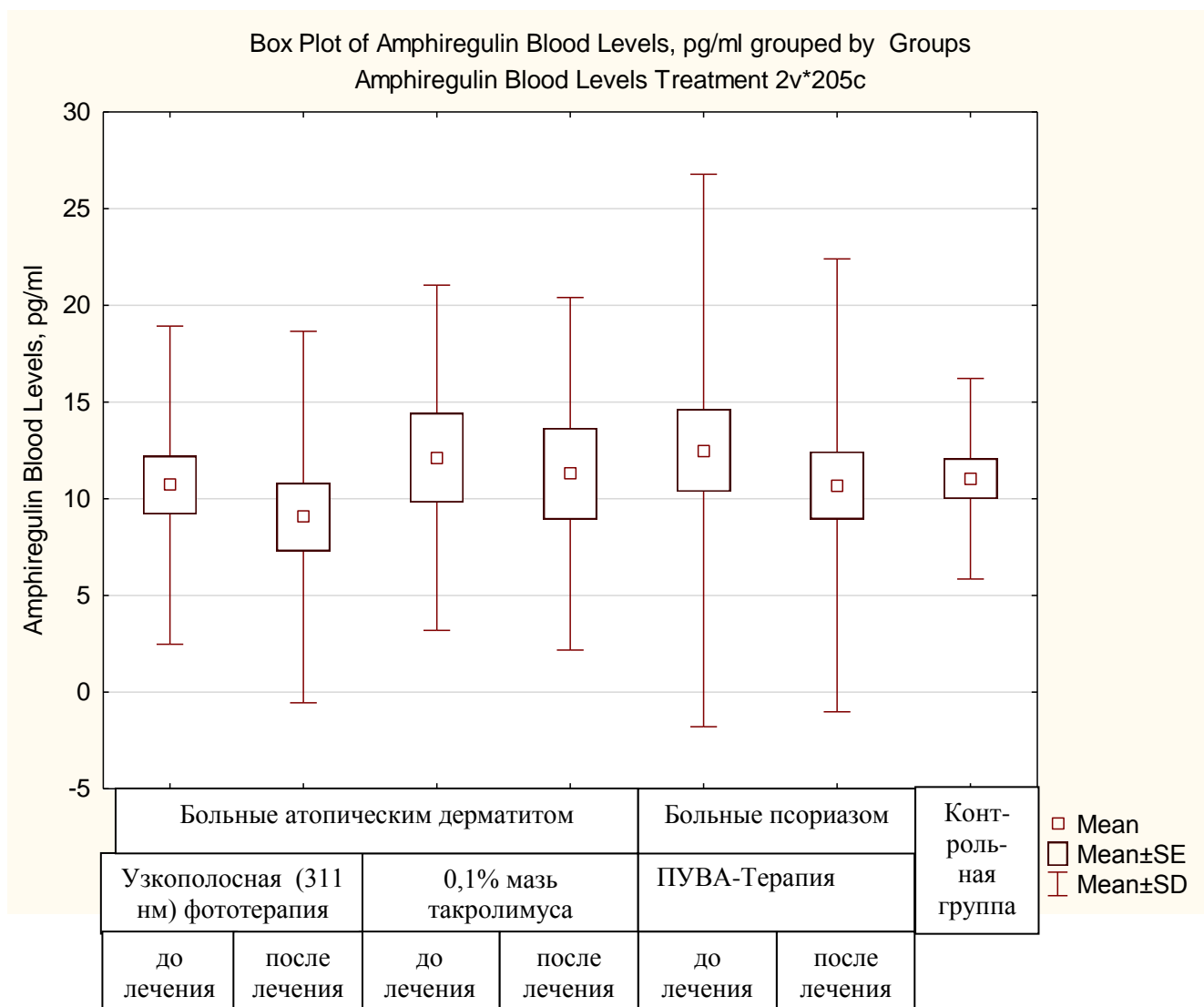


Рисунок 31 – Концентрация амфирегулина в сыворотке крови больных атопическим дерматитом (АтД) и псориазом

Уровень содержания нейропептида CGRP в сыворотке крови больных атопическим дерматитом перед началом терапии составлял $0,67 \pm 0,86$ пг/мл, а после лечения методом узкополосной (311 нм) фототерапии – $0,61 \pm 1,41$ пг/мл (Рисунок 32).

Уровень содержания нейротрофина фактора роста нервов в сыворотке крови больных атопическим дерматитом перед проведением фототерапии составлял $59,7 \pm 140,4$ пг/мл, а после лечения – $0,79 \pm 0,41$ пг/мл фактора роста нервов – $13,5 \pm 73,9$ пг/мл.

После наружной терапии 0,1% мазью такролимуса у больных атопическим дерматитом статистически значимых изменений уровня содержания в сыворотке крови субстанции Р, амфирегулина, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), семафорина-3А и фактора роста нервов выявлено не было. Уровень содержания в сыворотке крови нейропептида субстанции Р у больных атопическим дерматитом до начала терапии составляло $14,74 \pm 7,99$ пг/мл и после лечения – $11,52 \pm 6,42$ пг/мл.

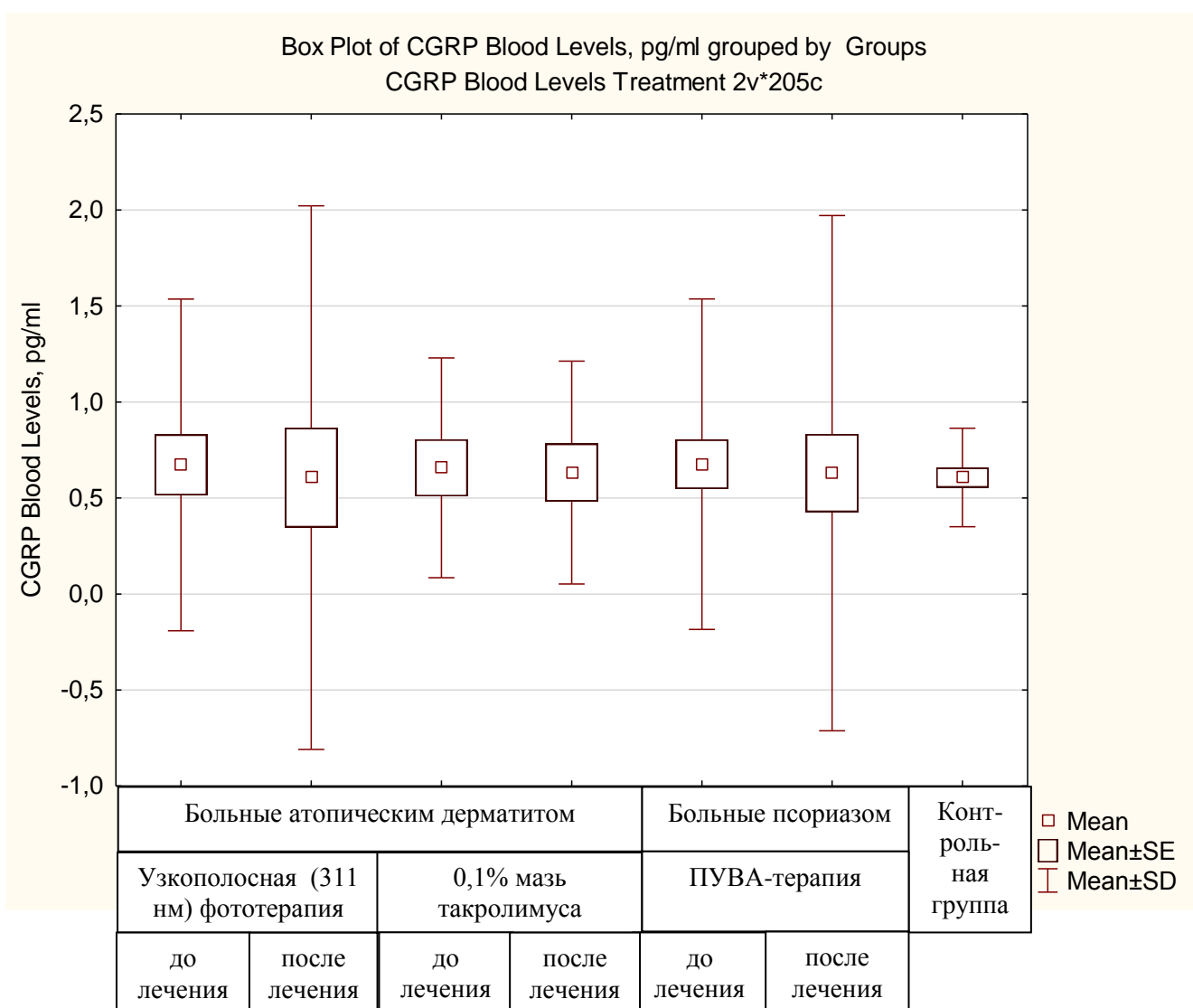


Рисунок 32 – Концентрация пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) в сыворотке крови больных атопическим дерматитом (АтД) и псориазом

Уровень содержания амфирегулина в сыворотке крови больных атопическим дерматитом до наружной терапии 0,1% мазью такролимуса

составлял $12,12 \pm 8,93$ пг/мл и после лечения – $11,29 \pm 9,11$ пг/мл, нейропептида пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) до лечения – $0,66 \pm 0,57$ пг/мл и после лечения – $0,63 \pm 0,58$ пг/мл, фактора редукции нервов семафорина-3А до лечения – $0,05 \pm 0,03$ нг/мл и после терапии – $0,07 \pm 0,03$ нг/мл, фактора роста нервов до лечения – $112,9 \pm 264,2$ пг/мл и 0 ± 0 пг/мл после терапии (Рисунок 33). дерматитом (АтД) и псориазом.

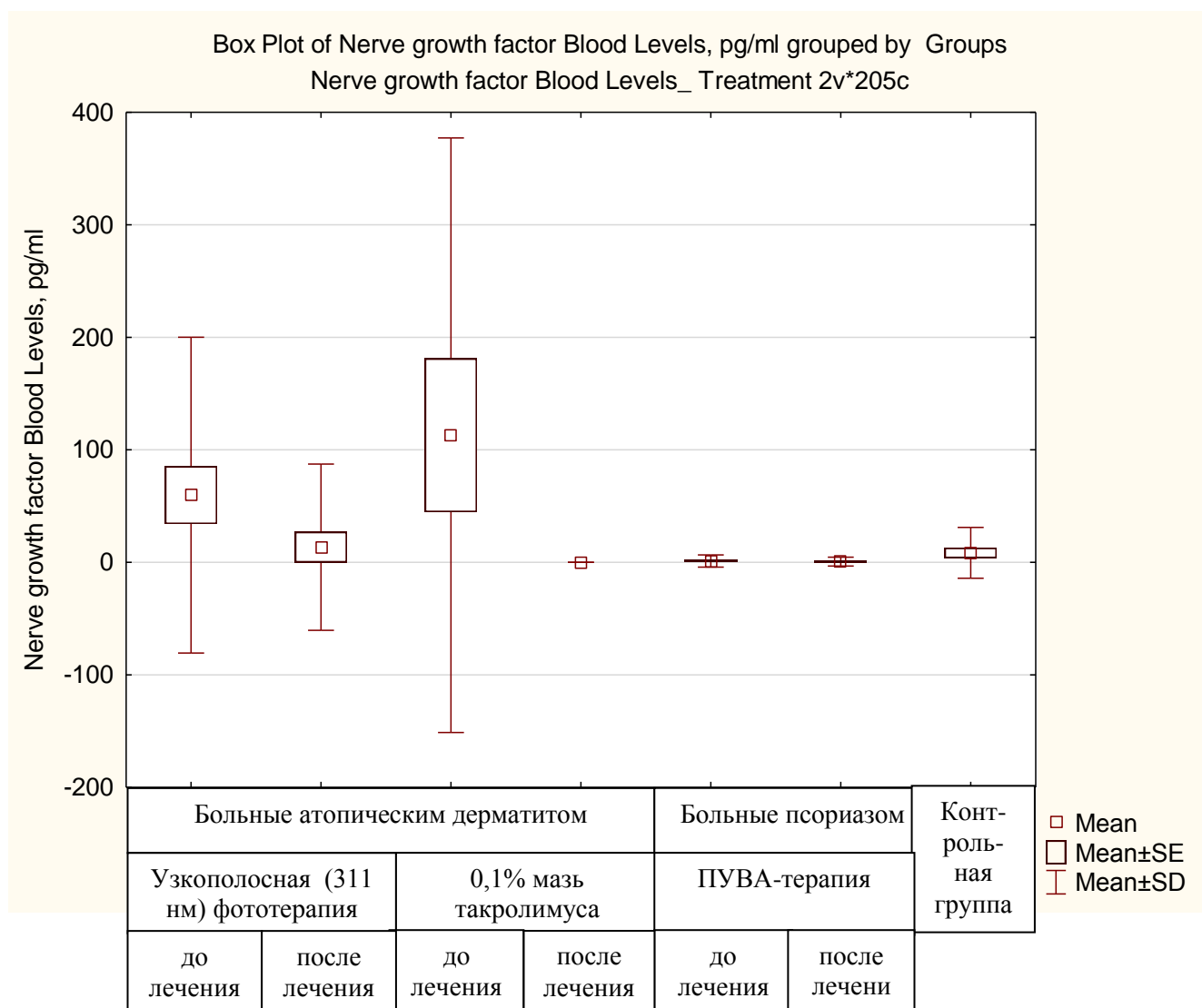


Рисунок 33 – Концентрация фактора роста нервов в сыворотке крови больных атопическим дерматитом (АтД) и псориазом

У больных псориазом после лечения методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора статистически значимых изменений уровня содержания в сыворотке крови субстанции Р, амфирегулина,

CGRP, семафорина-3А и фактора роста нервов не отмечено. Концентрация субстанции Р в сыворотке крови больных псориазом после лечения составляла $12,67 \pm 10,87$ пг/мл, амфирегулина – $10,69 \pm 11,71$ пг/мл, нейропептида пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) – $0,62 \pm 1,33$ пг/мл, семафорина-3А – $0,10 \pm 0,06$ нг/мл, фактора роста нервов – $0,64 \pm 3,94$ пг/мл.

Таким образом, у больных атопическим дерматитом, получавших курс узкополосной (311 нм) фототерапии, уменьшение степени тяжести заболевания и интенсивности зуда сопровождалось повышением концентрации семафорина-3А в сыворотке крови. Влияния узкополосной (311 нм) фототерапии на концентрацию в сыворотке крови больных атопическим дерматитом нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), эпидермального фактора роста амфирегулина и нейротрофина фактора роста нервов не обнаружено. Не было выявлено влияния наружной терапии 0,1% мазью такролимуса на концентрацию в сыворотке крови больных атопическим дерматитом субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), амфирегулина, семафорина-3А и фактора роста нервов. Не обнаружено влияния ПУВА-терапии на концентрацию в сыворотке крови больных псориазом субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), амфирегулина, семафорина-3А и фактора роста нервов.

5.3. Оценка динамики экспрессии нейропептидов, факторов роста в коже больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом после курса узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм или наружной терапии 0,1% мазью такролимуса и обыкновенным псориазом после курса ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора

После проведенного лечения был проведен анализ частоты экспрессии в коже фактора роста нервов и его рецептора (TrkA), пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) и его рецептора (CGRP-R), субстанции Р и ее рецептора SP-

R, амфирегулина и семафорина-3А у 45 больных атопическим дерматитом, из которых 30 больным была проведена узкополосная (311 нм) фототерапия и 15 больным проведена наружная терапия 0,1% мазью такролимуса, и 30 больным обыкновенным псориазом, которые получили курс ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора.

После проведенного лечения 30 больных атопическим дерматитом методом узкополосной (311 нм) фототерапии статистически значимо уменьшилась частота экспрессии рецепторов к фактору роста нервов TrkA в эпидермисе больных атопическим дерматитом, у которых до лечения она была отмечена у 6 (20,0%) человек, а после терапии – ни у одного человека (0%) ($p < 0,05$) (Таблица 8).

У больных атопическим дерматитом после проведенной узкополосной (311 нм) фототерапии достоверно уменьшилась частота экспрессии в эпидермисе рецептора к субстанции Р (SP-R): если до лечения экспрессия рецептора к субстанции Р (SP-R) определялась в эпидермисе 8-ми (26,7%) больных атопическим дерматитом, то после терапии не определялась ни у одного пациента (0%) ($p < 0,05$).

После лечения методом узкополосной (311 нм) фототерапии обнаружено также, что статистически значимо уменьшилась частота экспрессии амфирегулина в эпидермисе, выявленной до лечения у 26 (86,6%) больных атопическим дерматитом, и у 7 (23,3%) больных после терапии ($p < 0,05$). После проведенной терапии выявлено достоверное увеличение частоты экспрессии семафорина-3А в эпидермисе больных атопическим дерматитом. Если до лечения она наблюдалась у 6 (20,0%) пациентов, то после него – у 23 (76,7%) человек ($p < 0,05$).

В коже больных атопическим дерматитом, которым было проведено лечение методом узкополосной (311 нм) фототерапии, не было отмечено статистически значимых изменений частоты экспрессии фактора роста нервов, который экспрессировался у 30 (100%) пациентов до лечения и у 30 (100%) человек после лечения. Не было выявлено достоверных изменений частоты экспрессии пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) в биоптатах кожи

больных атопическим дерматитом, которая наблюдалась у 5 (16,7%) больных до лечения и ни у одного пациента (0%) после проведенной терапии, и рецептора к пептиду, связанного с геном кальцитонина CGRP-R, определявшейся у 3-х (10,0%) человек до лечения и у 2 (6,7%) пациентов после терапии.

Таблица 8 – Частота экспрессии нейропептидов, их рецепторов и белков факторов роста в коже больных атопическим дерматитом и псориазом до и после лечения, %

Группа	SP	SP-R	CGRP	CGRP-R	ФРН	TrkA	Амфи-регулин	Сема-3А
Больные атопическим дерматитом до лечения методом узкополосной (311 нм) фототерапии (n=30)	16,7	26,7*	16,7	10,0	100	20,0	86,6*	20,0*
Больные атопическим дерматитом после лечения методом узкополосной (311 нм) фототерапии (n=30)	0	0	0	6,7	100	0	23,3**	76,7**
Больные атопическим дерматитом до лечения 0,1% мазью такролимуса (n=15)	20,0	26,7	13,3	13,3	100	13,3	80,0	20,0*
Больные атопическим дерматитом после лечения 0,1% мазью такролимуса (n=15)	0	0	0	0	60,0**	0**	13,3**	93,3**
Больные псориазом до лечения методом ПУВА-терапии (n=30)	16,7	10,0	20,0	20,0	100	20,0	90,0*	56,7
Больные псориазом после лечения методом ПУВА-терапии (n=30)	0	0	10,0	16,7	100	0**	26,7**	83,3**
Контрольная группа (n=25)	0	0	0	0	80	0	30,0	70,0

Примечания:

* – статистически значимые отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

** – статистически значимые различия от группы больных псориазом до лечения ($p < 0,05$).

SP – субстанция P, SP-R – рецептор субстанции P, CGRP – пептид, связанный с геном кальцитонина, CGRP-R – рецептор пептида, связанного с геном кальцитонина, ФРН – фактор роста нервов, TrkA – рецептор фактора роста нервов, сема-3А – семафорин-3А

Не было статистически значимым уменьшение после лечения частоты экспрессии субстанции P, которая наблюдалась у 5 больных атопическим дерматитом (16,67%), а после терапии – ни у одного (0%) пациента.

После проведенной наружной терапии больных атопическим дерматитом 0,1% мазью такролимуса статистически значимо увеличилась частота экспрессии семафорина-3А в эпидермисе больных атопическим дерматитом. Если до лечения она наблюдалась у 3 (20%) пациентов, то после него – у 14 (93,3%) человек ($p < 0,05$). После наружного лечения больных атопическим дерматитом 0,1% мазью такролимуса статистически значимо уменьшилась частота экспрессии амфирегулина в эпидермисе, выявленной до лечения у 12 (80,0%) больных атопическим дерматитом, и у 2 (13,3%) больных после терапии ($p < 0,05$). В группе больных атопическим дерматитом, которым было проведено наружное лечение 0,1% мазью такролимуса, статистически значимо уменьшилась также частота экспрессии в коже фактора роста нервов, который экспрессировался у 15 (100%) пациентов до лечения и у 9 (60%) человек после лечения.

Не выявлено статистически значимых различий частоты экспрессии рецепторов к фактору роста нервов TrkA в эпидермисе больных атопическим дерматитом до лечения 0,1% мазью такролимуса, когда она была отмечена у 2 (13,3%) больных, и после терапии – ни у одного больного (0%).

Не было статистически значимым изменение после лечения 0,1% мазью такролимуса частоты экспрессии субстанции P, которая наблюдалась у 3 больных атопическим дерматитом (20,0%) до лечения, а после терапии – ни у одного (0%) пациента. В группе больных атопическим дерматитом после проведенной наружной терапии 0,1% мазью такролимуса не было обнаружено статистически значимых различий частоты экспрессии рецептора к субстанции P (SP-R) в эпидермисе до лечения, когда она определялась у 3-х (20,0%) больных атопическим дерматитом, и после терапии, когда она не определялась ни у одного пациента (0%) ($p < 0,05$).

После проведенной терапии 0,1% мазью такролимуса не было выявлено достоверных изменений частоты экспрессии пептида, связанного с геном

кальцитонина (CGRP) в эпидермисе больных атопическим дерматитом, которая наблюдалась у 2 (13,3%) больных до лечения и ни у одного пациента (0%) после проведенной терапии, и рецептора к пептиду, связанного с геном кальцитонина CGRP-R, определявшейся у 2-х (13,3%) больных до лечения и у 1 (6,7%) больных после терапии.

После проведенного лечения методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора также был проведен анализ частоты экспрессии в коже больных обыкновенным псориазом фактора роста нервов и его рецептора (TrkA), пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) и его рецептора (CGRP-R), субстанции P и ее рецептора SP-R, амфирегулина и семафорина-3A.

После проведения курса ПУВА-терапии у больных псориазом достоверно уменьшилась частота экспрессии в коже рецепторов к фактору роста нервов TrkA, которая до лечения определялась у 6-ти больных (20,0%), а после лечения – ни у одного больного (0%) ($p < 0,05$).

После проведенного лечения больных псориазом статистически значимо уменьшилась частота экспрессии амфирегулина в эпидермисе, которая до лечения выявлялась у 27 (90,0%) больных, а после терапии – у 8 (26,7%) больных ($p < 0,05$). После проведенного курса ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора у больных псориазом также статистически значимо увеличилась частота экспрессии семафорина-3A, которая до лечения наблюдалась у 17 (56,6%) больных, а после лечения – у 25 (83,3%) больных псориазом ($p < 0,05$).

После проведенного лечения не было выявлено статистически значимых изменений экспрессии в коже больных псориазом фактора роста нервов, который как до начала терапии, так и после нее экспрессировался у 30 (100%) человек. Не обнаружены достоверные различия частоты экспрессии пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), в группе больных псориазом, наблюдавшейся до лечения у 6 (20,00%) человек, от частоты экспрессии пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) после лечения – у 3 человек (10,00%). Статистически значимых различий частоты экспрессии в эпидермисе рецептора к пептиду,

связанному с геном кальцитонина (CGRP-R) в группе больных до лечения – у 6-х (20%) человек от показателя после лечения – у 5-х (16,7%) человек также не было выявлено. Не отмечено статистически значимых изменений после проведенной терапии частоты экспрессии субстанции P в эпидермисе больных псориазом, отмеченной до лечения у 5-х (16,67%) человек и не отмечавшейся после лечения, а также частоты экспрессии рецептора к субстанции P (SP-R) в эпидермисе больных псориазом, отмеченной до лечения у 3-х (10,00%) человек и не наблюдавшейся после лечения.

Таким образом, лечение больных атопическим дерматитом методом узкополосной (311 нм) фототерапии привело к уменьшению частоты экспрессии в эпидермисе амфирегулина и рецепторов к фактору роста нервов TrkA и нейропептиду субстанции P Tac1R, а также к увеличению частоты экспрессии семафорина-3A в эпидермисе. В результате наружного лечения больных атопическим дерматитом 0,1% мазью такролимуса уменьшилась частота экспрессии в эпидермисе нейротрофина фактора роста нервов и эпидермального фактора роста амфирегулина, а также повысилась частота экспрессии фактора редукции нервов семафорина-3A. После проведенного лечения больных псориазом методом ПУВА-терапии в эпидермисе уменьшилась частота экспрессии амфирегулина и повысилась частота экспрессии семафорина-3A.

Выявленные после проведенной терапии больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом изменения частоты экспрессии в эпидермисе белков факторов роста и рецепторов к нейропептидам указывают на связь терапевтического эффекта этих методов терапии с влиянием на уровень экспрессии белков факторов роста, участвующих в регуляции выраженности иннервации кожи, а также на участие белков факторов роста в патогенезе атопического дерматита и псориаза.

5.4. Количественная оценка динамики уровня экспрессии нейропептидов, факторов роста в коже больных атопическим дерматитом после курса узкополосной средневолновой

ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм или наружной терапии 0,1% мазью такролимуса и обыкновенным псориазом после курса ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора

30 больным атопическим дерматитом был проведен курс узкополосной (311 нм) фототерапии, 15 больным атопическим дерматитом – наружная терапия 0,1% мазью такролимуса, 30 больным обыкновенным псориазом был проведен курс ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора. После проведенного лечения была повторно проведена количественная оценка уровня экспрессии фактора роста нервов, амфирегулина и семафорина-3А в эпидермисе больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом методом непрямой иммунофлюоресценции с применением конфокальной микроскопии *in vitro*.

После лечения больных атопическим дерматитом методом узкополосной (311 нм) фототерапии уровень экспрессии фактора роста нервов в эпидермисе уменьшился с $685,9 \pm 153,2$ усл. ед. до $457,2 \pm 173,1$ усл. ед. (на 33,3%) и увеличился уровень экспрессии семафорина-3А с $118,1 \pm 38,1$ усл. ед. до $205,6 \pm 67,6$ усл. ед. (на 74,1%). Различия уровня экспрессии фактора роста нервов и семафорина-3А в эпидермисе больных до и после лечения были статистически значимы ($p < 0,001$). После курса узкополосной (311 нм) фототерапии уровень экспрессии фактора роста нервов и семафорин-3А в эпидермисе больных атопическим дерматитом не отличался от уровня в контрольной группе (Рисунок 34, Рисунок 35). Экспрессия амфирегулина после фототерапии не подвергалась значимой динамике.

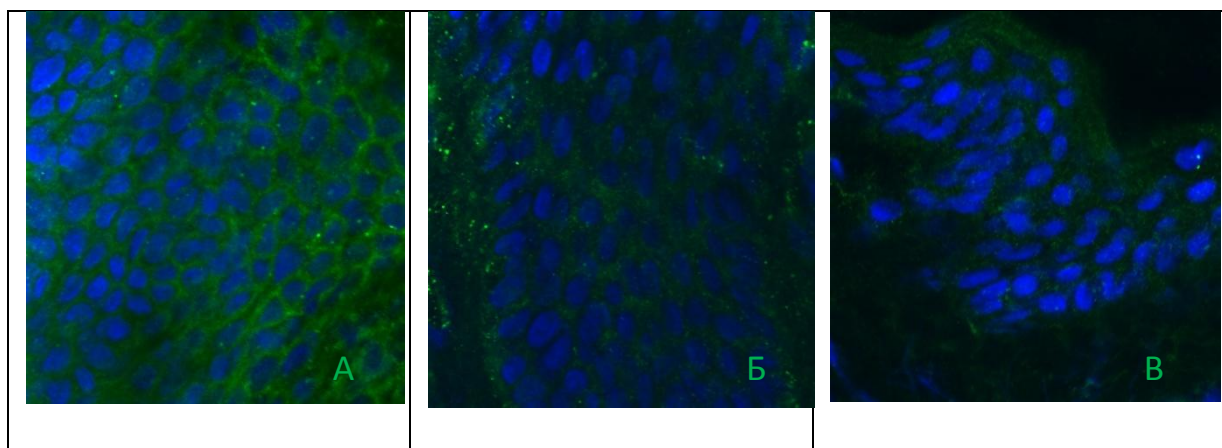


Рисунок 34 – Экспрессия фактора роста нервов (зеленое свечение) в эпидермисе: (А) и (Б) у больного атопическим дерматитом до и после узкополосной (311 нм) фототерапии соответственно; (В) у здорового человека. Непрямая иммунофлюоресценция, х 600

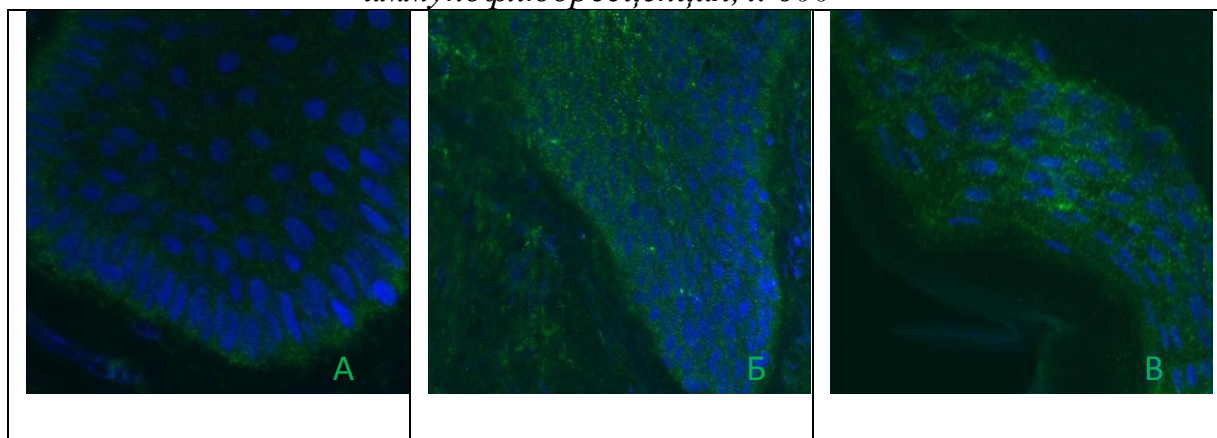


Рисунок 35 – Экспрессия семафорина-3А (зеленое свечение) в эпидермисе: (А) и (Б) у больного атопическим дерматитом до и после узкополосной (311 нм) фототерапии соответственно; (В) у здорового человека. Непрямая иммунофлюоресценция, х 600

После проведенной наружной терапии больных атопическим дерматитом 0,1% мазью такролимуса было обнаружено уменьшение уровня экспрессии фактора роста нервов на 19,7% с $683,1 \pm 183,9$ усл. ед. до $547,5 \pm 189,9$ усл. ед. и увеличение уровня экспрессии семафорина-3А на 43,1% со $114,1 \pm 38,6$ усл. ед. до $163,3 \pm 33,0$ усл. ед. Различия уровня экспрессии фактора роста нервов и семафорина-3А в эпидермисе больных до и после лечения были статистически значимы ($p=0,012$; $p=0,002$ соответственно). Уровень экспрессии амфирегулина в эпидермисе больных атопическим дерматитом после наружной терапии 0,1% мазью такролимуса не подвергался значимой динамике.

После проведенного курса ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора у больных псориазом статистически значимо уменьшился уровень экспрессии эпидермального фактора роста амфирегулина на 22,4% с $195,64 \pm 93,1$ усл. ед. до $151,83 \pm 70,4$ усл. ед. ($p < 0,05$) (Рисунок 36). Уровень экспрессии нейротрофина фактора роста нервов в эпидермисе больных псориазом после курса ПУВА-терапии также статистически значимо уменьшилась с $695,64 \pm 256,3$ усл. ед. до $521,80 \pm 233,1$ усл. ед. (на 25,0%, $p < 0,05$) (Таблица 9, Рисунок 37).

Таблица 9 – Уровень экспрессии белков факторов роста в коже больных атопическим дерматитом и псориазом до и после лечения, усл. ед. ($M \pm \sigma$)

Группа	Фактор роста нервов	Амфирегулин	Семафорин-3А
Больные атопическим дерматитом до лечения методом узкополосной (311 нм) фототерапии (n=30)	685,9±153,2*	112,6±64,1	118,1±38,1*
Больные атопическим дерматитом после лечения методом узкополосной (311 нм) фототерапии (n=30)	457,2±173,1**	98,8±36,1	205,6±67,6**
Больные атопическим дерматитом до лечения 0,1% мазью такролимуса (n=15)	683,1±183,9*	103,9±52,3	114,1±38,6*
Больные атопическим дерматитом после лечения 0,1% мазью такролимуса (n=15)	547,5±189,9**	108,8±30,4	163,3±33,0**
Больные псориазом до лечения методом ПУВА-терапии (n=30)	695,64±256,3*	195,64±93,1*	229,62±69,6
Больные псориазом после лечения методом ПУВА-терапии (n=30)	521,80±233,1**	151,83±70,4**	221,95±60,1
Контрольная группа (n=25)	485,5±109,2	109,9±78,1	178,3±75,3

Примечания:

* – статистически значимые отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

** – статистически значимые различия от группы больных псориазом до лечения ($p < 0,05$).

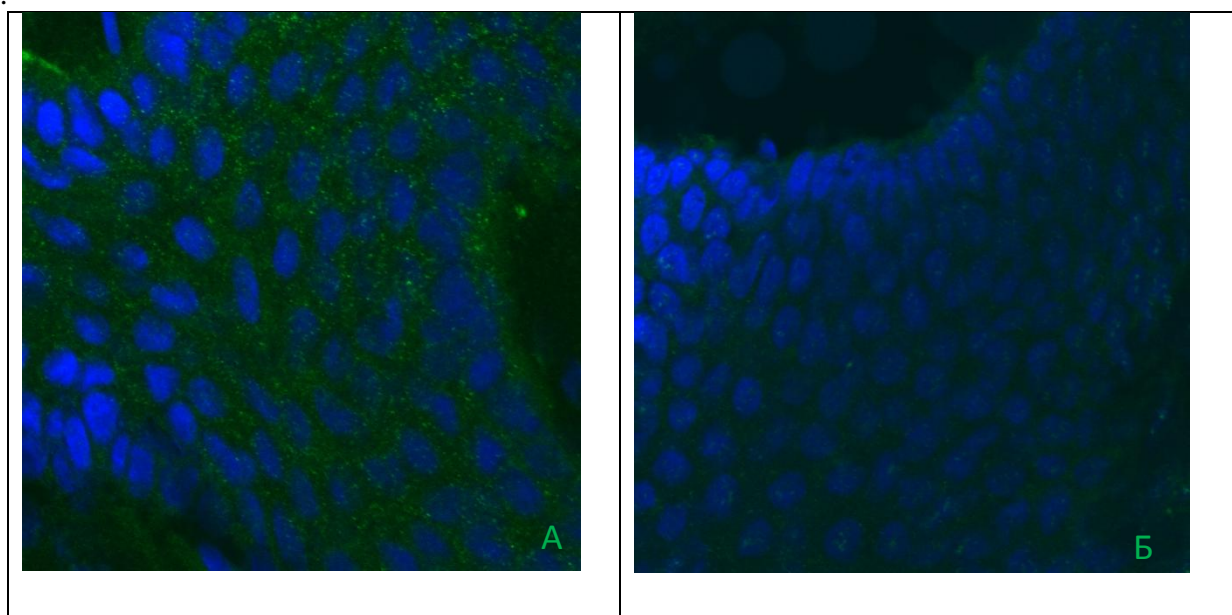


Рисунок 36 – Экспрессия амфирегулина (зеленое свечение) в эпидермисе больного обыкновенным псориазом до лечения (А), отсутствие экспрессии амфирегулина после ПУВА-терапии (Б). Реакция непрямой иммунофлюоресценции, х600

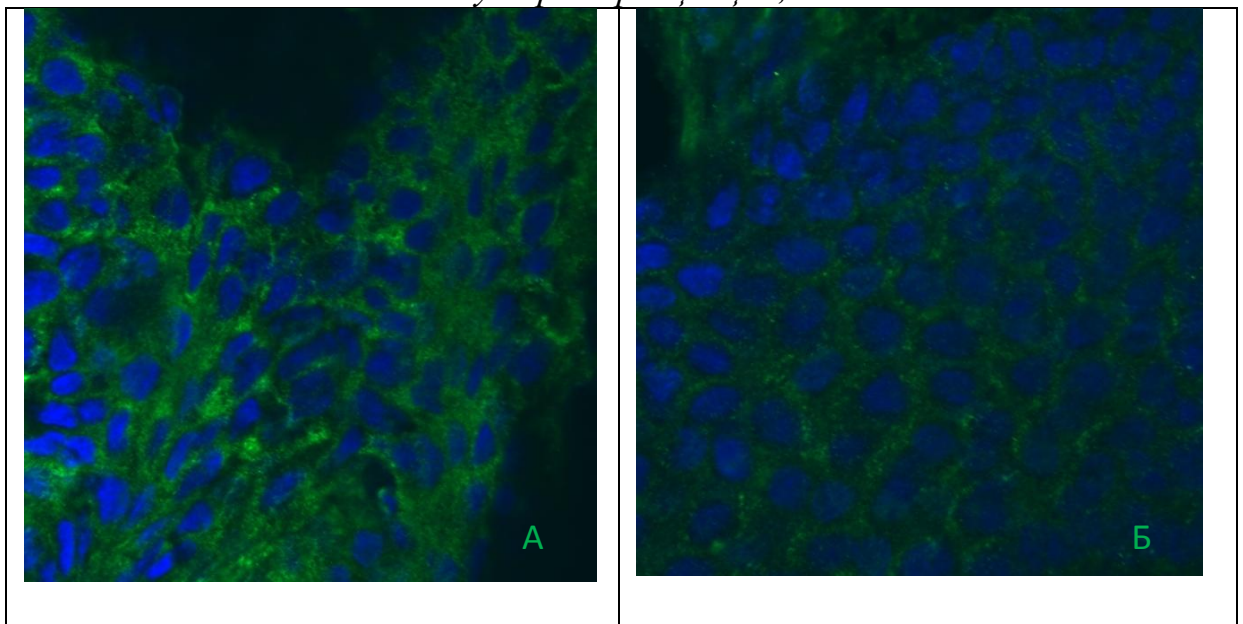


Рисунок 37 – Экспрессия фактора роста нервов (зеленое свечение) в эпидермисе больного обыкновенным псориазом: выраженная до лечения (А) и слабовыраженная после ПУВА-терапии (Б). Реакция непрямой иммунофлюоресценции, х 600

Таким образом, после узкополосной (311 нм) фототерапии и наружной терапии 0,1% мазью такролимуса у больных атопическим дерматитом не только уменьшилась интенсивность зуда, но и снизился уровень экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и повысился уровень экспрессии семафорина-3А. После проведенной терапии уровень экспрессии фактора роста нервов и семафорина-3А у больных атопическим дерматитом не отличался от уровня в контрольной группе. Это указывает на способность узкополосной (311 нм) фототерапии и наружной терапии 0,1% мазью такролимуса нормализовать у больных атопическим дерматитом уровень экспрессии фактора роста нервов и семафорина-3А в эпидермисе. После курса ПУВА-терапии больных псориазом также уменьшилась не только интенсивность зуда, но и снизился уровень экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и амфирегулина, который стал сравним с уровнем в контрольной группе. Это свидетельствует о способности

ПУВА-терапии нормализовать у больных псориазом уровень экспрессии фактора роста нервов и амфирегулина в эпидермисе.

5.5. Оценка изменений выраженности иннервации кожи больных атопическим дерматитом после курса узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм или наружной терапии 0,1% мазью такролимуса и обыкновенным псориазом после курса ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора

После проведенного лечения 30 больных атопическим дерматитом методом узкополосной (311 нм) фототерапии, 15 больных атопическим дерматитом наружно 0,1% мазью такролимуса, 30 больных обыкновенным псориазом методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора была проведена оценка изменений выраженности иннервации кожи, для выявления которой определяли экспрессию маркера нервных волокон белка PGP9.5 в коже.

Было обнаружено, что после проведения лечения 30 больных атопическим дерматитом методом узкополосной (311 нм) фототерапии статистически значимо уменьшилось количество больных, у которых в эпидермисе присутствовали нервные волокна – с 30 (100%) до 14 (46,7%) ($p < 0,05$).

После проведенной наружной терапии 15 больных атопическим дерматитом 0,1% мазью такролимуса статистически частоты присутствия нервных волокон в эпидермис выявлено не было. Перед началом наружной терапии нервные волокна в эпидермисе были обнаружены у 15 (100%) больных и после лечения – у 11 (73,3%) больных.

После проведенного лечения методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора был проведен анализ частоты экспрессии в коже больных обыкновенным псориазом маркера нервных волокон белка PGP9.5. Обнаружено, что у больных псориазом после проведения терапии статистически значимо уменьшилась частота выявления нервных волокон в эпидермис. Если до лечения нервные волокна в эпидермисе были обнаружены у 30 (100%) больных

псориазом, то после терапии – у 17 (56,7%) больных ($p < 0,05$).

Было обнаружено нормализующее действие узкополосной (311 нм) фототерапии на количество нервных волокон в коже больных атопическим дерматитом (Рисунок 38).

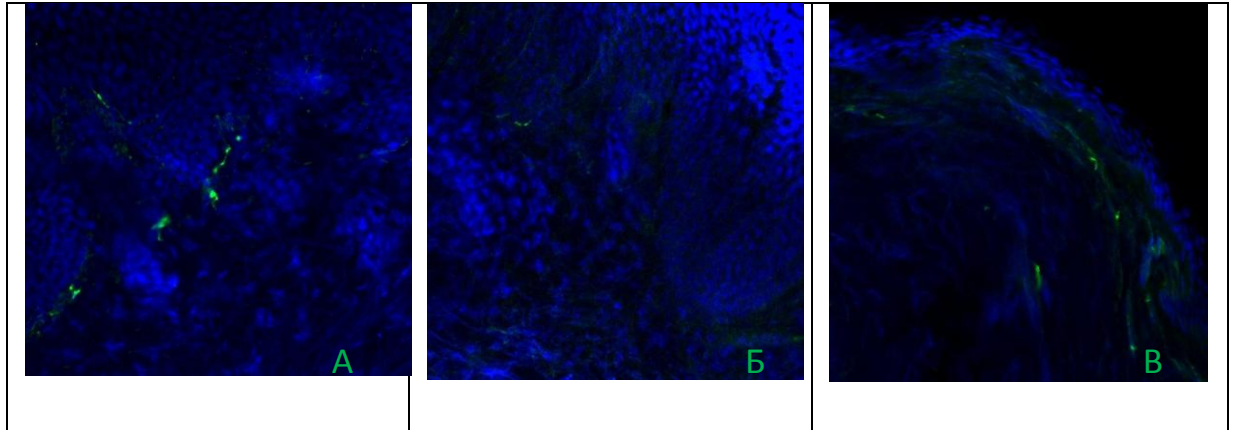


Рисунок 38 – Нервные волокна (зеленое свечение) в эпидермисе и дерме: (А) и (Б) у больного атопическим дерматитом до и после узкополосной (311 нм) фототерапии соответственно; (В) у здорового человека. Непрямая иммунофлюоресценция, $\times 200$

Количество нервных волокон после курса узкополосной (311 нм) фототерапии больных атопическим дерматитом статистически значимо уменьшилось в эпидермисе с $6,8 \pm 3,4$ до $4,0 \pm 3,5$ и в дерме с $18,0 \pm 8,7$ до $11,1 \pm 6,0$ (на 41,4%, $p < 0,05$; на 38,1%, $p < 0,001$ соответственно). Средняя длина нервных волокон после лечения больных методом узкополосной (311 нм) фототерапии достоверно уменьшилась в эпидермисе с $20,9 \pm 8,1$ нм до $14,4 \pm 9,0$ нм и в дерме – с $27,2 \pm 11,9$ нм до $19,1 \pm 7,6$ нм (на 30,9%, $p < 0,05$; на 29,6%, $p < 0,001$ соответственно). Средняя интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе больных уменьшилась после лечения методом узкополосной (311 нм) фототерапии с 1077 ± 290 усл. ед. до 920 ± 346 усл. ед. (на 14,6%, $p < 0,05$) (Таблица 10).

Не было выявлено статистически значимых различий количества нервных волокон на границе эпидермиса и дермы больных атопическим дерматитом до начала лечения – $8,2 \pm 4,9$ и после проведенной узкополосной (311 нм) фототерапии – $6,9 \pm 4,3$. Не обнаружено также достоверных различий средней длины нервных волокон на границе эпидермиса и дермы до начала лечения –

23,2±7,9 нм и после узкополосной (311 нм) фототерапии – 21,0±9,6 нм. Кроме того, у больных атопическим дерматитом после проведенной узкополосной (311 нм) фототерапии не было найдено статистически значимых изменений средней интенсивности свечения нервных волокон на границе эпидермиса и дермы – 1154±203 усл. ед. до лечения и 1107±240 усл. ед. после фототерапии, а также в дерме – 1231±174 усл. ед. до лечения и 1158±247 усл. ед. после фототерапии.

Таблица 10 – Показатели иннервации кожи у больных атопическим дерматитом, которым было проведено лечение методом узкополосной (311 нм) фототерапии (M±σ)

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Больные атопическим дерматитом (n=30)	
		до лечения	после лечения
Количество нервных волокон в эпидермисе	1,0±1,8	6,8±3,4*	4,0±3,5**
Количество нервных волокон на границе эпидермиса и дермы	6,8±6,9	8,2±4,9	6,9±4,3
Количество нервных волокон в дерме	13,6±12,1	18,0±8,7	11,1±6,0**
Средняя длина нервных волокон в эпидермисе, нм	9,1±14,3	20,9±8,1*	14,4±9,0**
Средняя длина нервных волокон на границе эпидермиса и дермы, нм	20,9±14,8	23,2±7,9	21,0±9,6
Средняя длина нервных волокон в дерме, нм	21,8±7,3	27,2±11,9	19,1±7,6**
Средняя интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе, усл.ед.	548,1± 696,0	1077±290*	920±346**
Средняя интенсивность свечения нервных волокон на границе эпидермиса и дермы, усл.ед.	1146±515,4	1154±203	1107±240
Средняя интенсивность свечения нервных волокон в дерме, усл.ед	1267±267,4	1231±174	1158±247

Примечания:

* – статистически значимые различия между группой больных и контрольной группой

** – статистически значимые различие в группе больных до и после лечения

При обследовании больных атопическим дерматитом, которым провели наружную терапию 0,1% мазью такролимуса, было обнаружено, что средняя интенсивность свечения нервных волокон у больных атопическим дерматитом после проведенного лечения статистически значимо уменьшилась в эпидермисе с 1033±361 усл. ед. до 748±227 усл. ед. (на 27,6%, $p < 0,05$), на границе эпидермиса

и дермы – с 1181 ± 266 усл. ед. до 944 ± 291 усл. ед. (на 20,1%, $p < 0,05$), в дерме – с $1249 \pm 146,6$ усл. ед. до 954 ± 290 усл. ед. (на 23,6%, $p < 0,05$) (Таблица 11).

После проведенного наружного лечения 0,1% мазью такролимуса у больных не было выявлено статистически значимых различий количества нервных волокон в эпидермисе до начала терапии – $6,0 \pm 3,4$ и после терапии – $5,5 \pm 4,5$, на границе эпидермиса и дермы до лечения – $8,4 \pm 5,6$ и после него – $8,0 \pm 4,9$, в дерме – $17,4 \pm 8,2$ до лечения и $13,3 \pm 5,0$ после терапии. Не обнаружено достоверных различий средней длины нервных волокон до и после лечения на границе эпидермиса и дермы – $23,4 \pm 5,1$ нм и $20,4 \pm 8,9$ нм до и после лечения соответственно, в дерме – $25,2 \pm 9,3$ нм и $20,3 \pm 7,2$ до и после лечения соответственно.

Таблица 11 – Показатели иннервации кожи у больных атопическим дерматитом, которым была проведена наружная терапия 0,1% мазью тарколимуса ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Больные атопическим дерматитом (n=30)	
		до лечения	после лечения
Количество нервных волокон в эпидермисе	$1,0 \pm 1,8$	$6,0 \pm 3,4^*$	$5,5 \pm 4,5^*$
Количество нервных волокон на границе эпидермиса и дермы	$6,8 \pm 6,9$	$8,4 \pm 5,6$	$8,0 \pm 4,9$
Количество нервных волокон в дерме	$13,6 \pm 12,1$	$17,4 \pm 8,2$	$13,3 \pm 5,0$
Средняя длина нервных волокон в эпидермисе, нм	$9,1 \pm 14,3$	$20,9 \pm 8,8^*$	$17,8 \pm 10,0^*$
Средняя длина нервных волокон на границе эпидермиса и дермы, нм	$20,9 \pm 14,8$	$23,4 \pm 5,1$	$20,4 \pm 8,9$
Средняя длина нервных волокон в дерме, нм	$21,8 \pm 7,3$	$25,2 \pm 9,3$	$20,3 \pm 7,2$
Средняя интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе, усл.ед.	548 ± 696	$1033 \pm 361^*$	$748 \pm 227^{**}$
Средняя интенсивность свечения нервных волокон на границе эпидермиса и дермы, усл.ед.	1146 ± 515	1181 ± 266	$944 \pm 291^{**}$
Средняя интенсивность свечения нервных волокон в дерме, усл.ед.	1267 ± 267	$1249 \pm 146,6$	$954 \pm 290^{**}$

Примечания:

* – статистически значимые различия между группой больных и контрольной группой

** – статистически значимые различие в группе больных до и после лечения

После проведенного лечения методом ПУВА-терапии с пероральным

применением фотосенсибилизатора у больных обыкновенным псориазом уменьшилась выраженность иннервации кожи (Рисунок 39). Обнаружено, что статистически значительно уменьшилось количество нервных волокон в эпидермисе – с $9,3 \pm 1,1$ до $5,3 \pm 3,4$ и в дерме – с $13,1 \pm 4,4$ до $10,2 \pm 4,1$ (на 42,8%, $p < 0,05$; на 22,1%, $p < 0,05$ соответственно). Средняя длина нервных волокон после проведенного лечения уменьшилась только в эпидермисе – с $28,8 \pm 15,8$ нм до $21,2 \pm 10,8$ нм (на 26,3%, $p < 0,05$) (Таблица 12).

Таблица 12 – Показатели иннервации кожи у больных обыкновенным псориазом, которым было проведено лечение методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Больные псориазом (n=30)	
		до лечения	после лечения
Количество нервных волокон в эпидермисе	$1,0 \pm 1,8$	$9,3 \pm 1,1^*$	$5,3 \pm 3,4^{**}$
Количество нервных волокон на границе эпидермиса и дермы	$6,8 \pm 6,9$	$13,1 \pm 7,8^*$	$11,6 \pm 5,8$
Количество нервных волокон в дерме	$13,6 \pm 12,1$	$13,1 \pm 4,4$	$10,2 \pm 4,1^{**}$
Средняя длина нервных волокон в эпидермисе, нм	$9,1 \pm 14,3$	$28,8 \pm 15,8^*$	$21,2 \pm 10,8^{**}$
Средняя длина нервных волокон на границе эпидермиса и дермы, нм	$20,9 \pm 14,8$	$30,8 \pm 15,4$	$25,1 \pm 10,5$
Средняя длина нервных волокон в дерме, нм	$21,8 \pm 7,3$	$28,0 \pm 13,1$	$25,6 \pm 11,4$
Средняя интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе, усл.ед.	$548,1 \pm 696,0$	$1081 \pm 172^*$	978 ± 301
Средняя интенсивность свечения нервных волокон на границе эпидермиса и дермы, усл.ед.	1146 ± 515	1176 ± 142	1141 ± 147
Средняя интенсивность свечения нервных волокон в дерме, усл.ед.	1267 ± 267	1256 ± 184	1199 ± 112

Примечания:

* – статистически значимые различия между группой больных и контрольной группой

** – статистически значимые различие в группе больных до и после лечения

После проведенного лечения больных псориазом методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора не было выявлено достоверных изменений количества нервных волокон на границе эпидермиса и дермы,

составлявшего до лечения – $13,1 \pm 7,8$ и после терапии – $11,6 \pm 5,8$. После проведенного курса ПУВА-терапии у больных псориазом не было выявлено статистически значимых изменений средней длины нервных волокон на границе эпидермиса и дермы и в дерме. Средняя длина нервных волокон у больных псориазом на границе эпидермиса и дермы до начала терапии составляла $30,8 \pm 15,4$ нм, после лечения – $25,1 \pm 10,5$ нм, в дерме до начала лечения составляла $28,0 \pm 13,1$ нм, после лечения – $25,6 \pm 11,4$ нм.

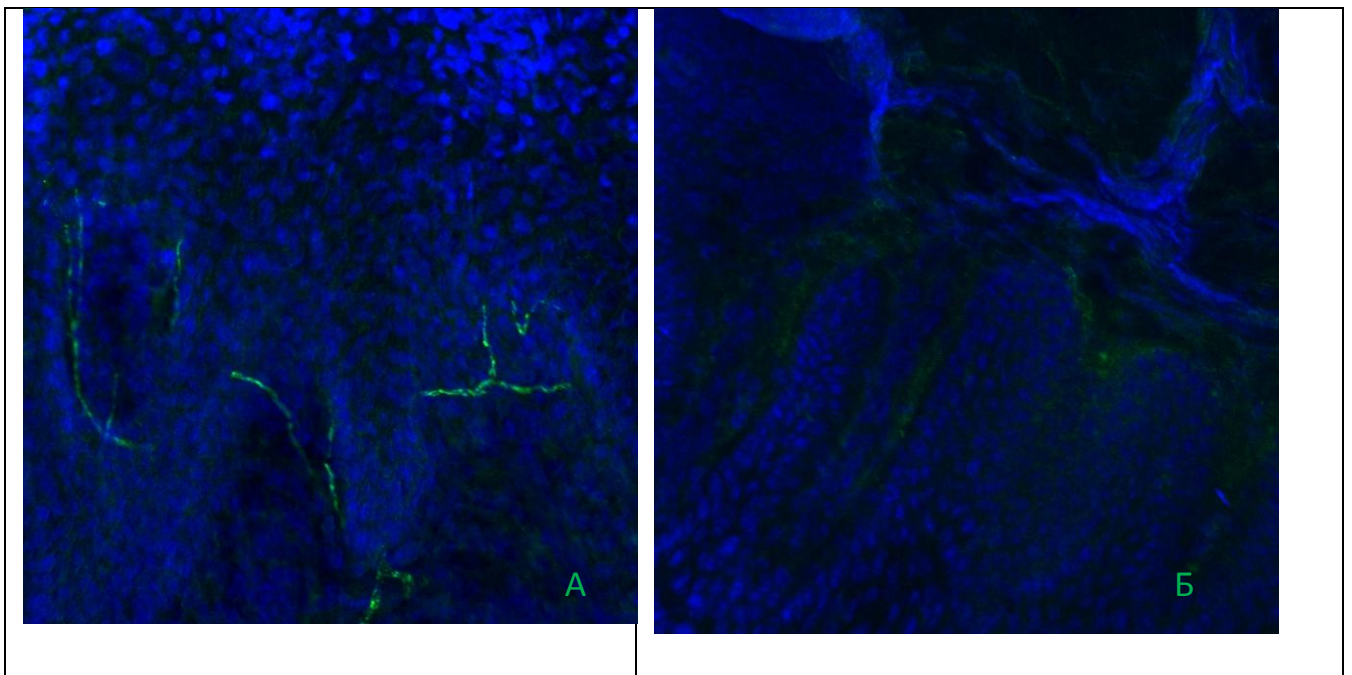


Рисунок 39 – Нервные волокна (зеленое свечение) в эпидермисе больного обыкновенным псориазом (А) до лечения; отсутствие нервных волокон в эпидермисе после ПУВА-терапии (Б). Реакция непрямого иммунофлюоресценции, $\times 200$.

После проведенного курса ПУВА-терапии не было обнаружено статистически значимых изменений средней интенсивности свечения нервных волокон в эпидермисе, на границе эпидермиса и дермы и в дерме больных псориазом. Средняя интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе больных псориазом до лечения составляла 1081 ± 172 усл. ед., после терапии – 978 ± 301 усл. ед., на границе эпидермиса и дермы до лечения – 1176 ± 142 усл. ед., после терапии – 1141 ± 147 усл. ед., в дерме до лечения – 1256 ± 184 усл. ед., после терапии – 1199 ± 112 усл. ед.

Таким образом, после проведенного лечения больных атопическим дерматитом и псориазом в эпидермисе уменьшилась частота экспрессии белка PGP9.5, что свидетельствует об уменьшении выраженности иннервации эпидермиса. Различные методы фототерапии – узкополосная (311 нм) фототерапия, применявшаяся для лечения больных атопическим дерматитом, и ПУВА-терапия, применявшаяся для лечения больных псориазом, приводили как к уменьшению количества, среднего числа и средней интенсивности свечения нервных волокон в эпидермисе. Наружная терапия 0,1% мазью такролимуса больных атопическим дерматитом приводила только к уменьшению средней интенсивности свечения нервных волокон в эпидермисе.

Выявленные после проведенной фототерапии больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом изменения выраженности иннервации кожи указывают на связь терапевтического эффекта этих методов терапии с влиянием на выраженность иннервации эпидермиса, которая определяется белками факторами роста, участвующими в регуляции выраженности иннервации кожи.

5.6. Динамика уровня экспрессии белков факторов роста в эпидермисе и показателей его иннервации у больных атопическим дерматитом в зависимости от степени эффективности терапии

После проведенной в течение 4 недель терапии 30 больных атопическим дерматитом методом узкополосной (311 нм) фототерапии и 15 больных атопическим дерматитом наружно 0,1% мазью такролимуса был проведен анализ связи изменений уровня экспрессии белков факторов роста в эпидермисе, показателей выраженности иннервации эпидермиса и динамики степени тяжести атопического дерматита и интенсивности зуда у больных с различной эффективностью лечения. В связи с этим больные атопическим дерматитом были разделены на группы в зависимости от эффективности лечения с учетом метода терапии. Эффективность лечения оценивали как выраженную, если значение индекса SCORAD после проведенной терапии уменьшалось на 75% и более (SCORAD 75). Терапевтический эффект расценивали как слабый, если значение

индекса SCORAD уменьшалось менее, чем на 75% (Harari M., Dreiherr J., Czarnowicki T. et al., 2012).

Выраженная эффективность узкополосной (311 нм) фототерапии была констатирована у 17 (56,7%) больных атопическим дерматитом. Значение индекса SCORAD у больных после узкополосной (311 нм) фототерапии, оказавшей выраженный терапевтический эффект, уменьшилось в 5 раз, интенсивность зуда – в 6,3 раза ($p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно) (Таблица 13).

Таблица 13 – Динамика значения индекса SCORAD и интенсивности зуда у больных атопическим дерматитом с различной эффективностью проведенной терапии, $M \pm \sigma$

	SCORAD		Интенсивность зуда	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Больные атопическим дерматитом с выраженной эффективностью узкополосной (311 нм) фототерапии (n=17)	51,81±14,85	10,27±4,70 ^{* **}	7,47±2,62	1,18±1,28 ^{* **}
Больные атопическим дерматитом со слабой эффективностью узкополосной (311 нм) фототерапии (n=13)	52,96±9,08	22,06±6,79 [*]	8,38±1,56	2,46±1,81 [*]
Больные атопическим дерматитом с выраженной эффективностью наружной терапии 0,1% мазью такролимуса (n=9)	43,62±14,87	6,79±3,41 [*]	6,11±2,42	1,00±1,32 [*]
Больные атопическим дерматитом со слабой эффективностью наружной терапии 0,1% мазью такролимуса (n=6)	52,10±12,03	22,13±9,57 ^{* **}	8,17±1,47	2,67±1,97 [*]

Примечания:

* – статистически значимые различия от группы больных до лечения ($p < 0,05$),

** – статистически значимые отличия от группы больных со слабой эффективностью терапии тем же методом.

Слабая эффективность узкополосной (311 нм) фототерапии констатирована у 13 (43,3%) больных. Значение индекса SCORAD у больных со слабой

эффективностью узкополосной (311 нм) фототерапии, уменьшилось в 2,4 раза, интенсивность зуда – в 3,4 раза ($p < 0,05$; $p < 0,05$ соответственно).

Значение индекса SCORAD в группе больных атопическим дерматитом, у которых был констатирован выраженный терапевтический эффект узкополосной (311 нм) фототерапии, – $10,27 \pm 4,70$, было статистически значимо меньше, чем в группе больных, у которых терапевтический эффект узкополосной (311 нм) фототерапии был расценен как слабый, – $22,06 \pm 6,79$ ($p < 0,05$). Интенсивность зуда после лечения методом узкополосной (311 нм) фототерапии в группе больных атопическим дерматитом с выраженным терапевтическим эффектом – $1,18 \pm 1,28$ баллов была статистически значимо меньше, чем у больных со слабым терапевтическим эффектом узкополосной (311 нм) фототерапии – $2,46 \pm 1,81$ баллов ($p < 0,05$).

Выраженная эффективность наружной терапии 0,1% мазью такролимуса была констатирована у 9 (60,0%) больных атопическим дерматитом, у которых значение индекса SCORAD после лечения уменьшилось в 6,4 раза, интенсивность зуда – в 6,1 раза ($p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно). Эффективность наружной терапии 0,1% мазью такролимуса была расценена как слабая у 6 (40,0%) больных. В этой группе больных значение индекса SCORAD уменьшилось в 2,4 раза, интенсивность зуда – в 3,1 ($p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно).

Значение индекса SCORAD в группе больных атопическим дерматитом после наружной терапии 0,1% мазью такролимуса, проведенной с выраженной эффективностью, составило $6,79 \pm 3,41$ и было статистически значимо меньше по сравнению с группой больных, эффективность терапии которых была расценена как слабая, – $22,13 \pm 9,57$ ($p < 0,05$). Интенсивность зуда в группах больных атопическим дерматитом с выраженной и слабой эффективностью наружной терапии 0,1% мазью такролимуса после лечения статистически значимо не различалась.

Проведена оценка динамики уровня экспрессии факторов роста в эпидермисе у больных атопическим дерматитом с различной эффективностью проведенной терапии (Таблица 14). После узкополосной (311 нм) фототерапии у

больных с выраженным терапевтическим эффектом уровень экспрессии фактора роста нервов в эпидермисе уменьшился в 1,9 раза, уровень экспрессии семафорина-3А повысился в 2,0 раза ($p < 0,05$; $p < 0,05$ соответственно). Статистически значимых изменений уровня экспрессии амфигулина в эпидермисе больных атопическим дерматитом с выраженным эффектом узкополосной (311 нм) фототерапии выявлено не было.

Таблица 14 – Динамика уровня экспрессии белков факторов роста у больных атопическим дерматитом с различной эффективностью проведенной терапии, $M \pm \sigma$, усл.ед.

	Фактор роста нервов		Семафорин-3А		Амфигулин	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Больные атопическим дерматитом с выраженной эффективностью узкополосной (311 нм) фототерапии (n=17)	688,6± 134,4*	362,8± 130,9**	113,6± 37,4*	230,3± 68,2**	123,2± 67,3	101,1± 31,8
Больные атопическим дерматитом со слабой эффективностью узкополосной (311 нм) фототерапии (n=13)	682,4± 180,7*	580,6± 142,9*	123,9± 39,7*	173,4± 53,5**	98,8± 59,3	95,9± 42,3
Больные атопическим дерматитом с выраженной эффективностью наружной терапии 0,1% мазью такролимуса (n=9)	621,3± 149,6*	473,8± 160,3**	122,7± 42,6*	164,1± 34,5**	96,6± 53,2	102,0± 34,3
Больные атопическим дерматитом со слабой эффективностью наружной терапии 0,1% мазью такролимуса (n=6)	775,8± 204,2*	658,0± 188,2*	101,1± 30,4*	162,0± 33,9**	114,9± 53,8	118,9± 22,3
Контрольная группа (n=25)	485,5± 109,2		178,3± 75,3		109,9± 78,1	

Примечания:

* – статистически значимые отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

** – статистически значимые различия от группы больных до лечения ($p < 0,05$).

У больных атопическим дерматитом, у которых терапевтический эффект

узкополосной (311 нм) фототерапии был расценен как слабый, после лечения в эпидермисе статистически значимо повысился уровень экспрессии семафорина-3А (на 39,9%, $p < 0,05$). Статистически значимой динамики уровня экспрессии фактора роста нервов и амфирегулина у больных атопическим дерматитом, у которых эффективность узкополосной (311 нм) фототерапии была слабой, после проведенного лечения не было обнаружено.

Уровень экспрессии фактора роста нервов в эпидермисе после лечения методом узкополосной фототерапии был статистически значимо ниже в группе больных атопическим дерматитом, у которых констатирована выраженная эффективность терапии, – $362,8 \pm 130,9$ усл. ед., по сравнению с группой больных со слабой эффективностью лечения – $580,6 \pm 142,9$ усл. ед. ($p < 0,05$). Тем самым, выявленное у больных атопическим дерматитом после курса узкополосной (311 нм) фототерапии статистически значимое снижение уровня экспрессии фактора роста нервов в эпидермисе произошло за счет больных, у которых клиническая эффективность этого метода терапии была выраженной.

Несмотря на то, что после курса узкополосной (311 нм) фототерапии статистически значимое повышение уровня экспрессии семафорина-3А в эпидермисе было обнаружено у больных как с выраженным, так и со слабым терапевтическим эффектом, у больных атопическим дерматитом с выраженным эффектом узкополосной (311 нм) фототерапии уровень экспрессии семафорина-3А в эпидермисе после лечения – $230,3 \pm 68,2$ усл. ед. был достоверно более высоким, чем у больных со слабой эффективностью лечения – $173,4 \pm 53,5$ усл. ед. ($p < 0,05$).

После наружной терапии 0,1% мазью такролимуса, в эпидермисе больных атопическим дерматитом, у которых эффективность лечения была выраженной, статистически значимо уменьшился уровень экспрессии фактора роста нервов (на 23,7%, $p < 0,05$), повысился уровень экспрессии семафорина-3А (на 33,7%, $p < 0,05$). Не было выявлено значимой динамики уровня экспрессии амфирегулина в эпидермисе больных атопическим дерматитом, у которых был обнаружен выраженный терапевтический эффект наружной терапии 0,1% мазью

такролимуса.

У больных атопическим дерматитом, эффективность наружной терапии которых 0,1% мазью такролимуса была расценена как слабая, статистически значимо повысился уровень экспрессии семафорина-3А в эпидермисе (на 60,2%, $p < 0,05$). Достоверных изменений уровня экспрессии фактора роста нервов и амфирегулина в эпидермисе после лечения больных атопическим дерматитом, у которых эффективность 0,1% мази такролимуса расценивалась как слабая, выявлено не было.

Снижение уровня экспрессии фактора роста в эпидермисе после наружной терапии 0,1% мазью такролимуса было более значимым в группе больных атопическим дерматитом с выраженным терапевтическим эффектом, у которых он после лечения составил $473,8 \pm 160,3$ усл. ед. по сравнению с группой больных со слабым терапевтическим эффектом – $658,0 \pm 188,2$ усл. ед. ($p < 0,05$). После лечения не выявлено различий уровня экспрессии семафорина-3А и амфирегулина в группах больных атопическим дерматитом с выраженным и слабым эффектом терапии 0,1% мазью такролимуса.

Была определена динамика показателей иннервации эпидермиса у больных атопическим дерматитом с различной эффективностью лечения (Таблица 15).

В группе больных атопическим дерматитом, у которых эффективность узкополосной (311 нм) фототерапии была выраженной, после проведенного лечения статистически значимо уменьшились количество и средняя длина нервных волокон в эпидермисе (в 1,9 раза, $p < 0,05$; на 39%, $p < 0,05$ соответственно). Статистически значимых изменений средней интенсивности свечения нервных волокон у больных с выраженным терапевтическим эффектом узкополосной (311 нм) фототерапии после лечения выявлено не было.

У больных атопическим дерматитом, у которых эффективность узкополосной (311 нм) фототерапии была слабой, не было выявлено статистически значимых изменений количества, средней длины и средней интенсивности свечения нервных волокон в эпидермисе после проведенного лечения.

Таблица 15 – Динамика показателей иннервации эпидермиса нервными волокнами у больных атопическим дерматитом с различной эффективностью лечения, $M \pm \sigma$, усл.ед.

	Количество		Средняя длина, нм		Средняя интенсивность свечения, усл. ед.	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Больные атопическим дерматитом с выраженной эффективностью узкополосной (311 нм) фототерапии (n=17)	7,12± 3,79*	3,82± 2,88***	19,46± 7,87*	11,40± 3,80**	1037± 348,9	909,3± 279,7
Больные атопическим дерматитом со слабой эффективностью узкополосной (311 нм) фототерапии (n=13)	6,46± 2,96	4,23± 4,22	22,74± 8,28	18,36± 12,10	1130± 191,7	934,1± 429,2
Больные атопическим дерматитом с выраженной эффективностью наружной терапии 0,1% мазью такролимуса (n=9)	5,33± 2,74	4,67± 3,39	17,04± 8,31	14,29± 10,20	927,6± 399,9*	682,3± 267,4**
Больные атопическим дерматитом со слабой эффективностью наружной терапии 0,1% мазью такролимуса (n=6)	7,00± 4,34	6,67± 5,92	26,70± 6,43	21,42± 3,77	1190± 244,7*	845,6± 100,8**
Контрольная группа (n=25)	1,0±1,8		9,1±14,3		548±696	

Примечания:

* – статистически значимые отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

** – статистически значимые различия от группы больных до лечения ($p < 0,05$).

Обнаружено, что после курса узкополосной (311 нм) фототерапии в группе больных с выраженным терапевтическим эффектом средняя длина нервных волокон в эпидермисе – $11,40 \pm 3,80$ нм была меньше, чем в группе больных со слабым терапевтическим эффектом – $18,36 \pm 12,10$ нм ($p < 0,05$).

В группе больных атопическим дерматитом, у которых была

констатирована выраженная эффективность наружной терапии 0,1% мазью такролимуса, статистически значимо уменьшилась средняя интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе (на 26,5%, $p < 0,05$). Значимой динамики количества и средней длины нервных волокон в эпидермисе больных атопическим дерматитом, у которых эффективность наружной терапии 0,1% мазью такролимуса была выраженной, после проведенного лечения не было обнаружено.

У больных атопическим дерматитом, у которых была констатирована слабая эффективность наружной терапии 0,1% мазью такролимуса, статистически значимо уменьшилась средняя интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе (на 28,9%, $p < 0,05$). После проведенного лечения 0,1% мазью такролимуса статистически значимой динамики количества и средней длины нервных волокон в эпидермисе больных атопическим дерматитом, у которых эффективность терапии была расценена как слабая, выявлено не было.

Полученные результаты свидетельствуют, что выраженный терапевтический эффект узкополосной (311 нм) фототерапии сопровождается снижением уровня экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов, повышением – семафорина-3А, уменьшением количества и средней длины нервных волокон в отличие от слабого терапевтического эффекта, который сопровождался только повышением уровня экспрессии семафорина-3А. При этом после проведенного лечения у больных с выраженным терапевтическим эффектом узкополосной (311 нм) фототерапии уровень экспрессии семафорина-3А в эпидермисе был статистически значимо выше, чем у больных со слабым эффектом терапии. После наружной терапии 0,1% мазью такролимуса выявленная динамика уровня экспрессии факторов роста в эпидермисе и показателей иннервации кожи в группах больных с выраженным и слабым терапевтическим эффектом не различалась.

Выявленные после проведенной узкополосной (311 нм) фототерапии в группе больных атопическим дерматитом изменения уровня экспрессии белков факторов роста и показателей выраженности иннервации эпидермиса,

наблюдавшиеся в группе больных с выраженным эффектом, в отличие от группы больных со слабым терапевтическим эффектом, свидетельствуют о связи терапевтического эффекта узкополосной (311 нм) фототерапии со снижением в эпидермисе уровня экспрессии фактора роста нервов, повышением уровня экспрессии семафорина-3А и уменьшением показателей выраженности иннервации – количества и средней длины нервных волокон эпидермиса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит и псориаз входят в число наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи. Согласно данным Федерального статистического наблюдения распространенность атопического дерматита в Российской Федерации в 2014 году составила 443,3 случая на 100000 всего населения. Заболеваемость атопическим дерматитом в Российской Федерации в 2014 году составила 230,2 случая на 100000 всего населения. Распространенность псориаза в Российской Федерации в 2014 году составила 219,2 случаев на 100000 населения, а заболеваемость псориазом – 64,7 случаев на 100000 населения.

Атопический дерматит оказывает негативное влияние на физическое и психологическое состояние больных, может приводить к социальной дезадаптации больных (Самцов А.В. и соавт., 2012; Самсонов В.А. и соавт., 2000; Dalgard F., Lien L., Dalen I., 2007; Tessari G., Dalle Vedove C., Loschiavo C., 2009). К наиболее мучительным для больных проявлениям атопического дерматита относится зуд, который является основной причиной обращения больных атопическим дерматитом за медицинской помощью (Weishaar E., Diepgen T.L., Bruckner T. et al., 2008; Weisshaar E., Schaefer A., Scheidt R.R. et al., 2006). Интенсивность зуда у больных атопическим дерматитом коррелирует с уровнем качества жизни (Warschburger P., Buchholz H.T., Petermann F., 2004; Weisshaar E., Diepgen T.L., Bruckner T. et al. 2008).

Псориаз – это эритематозно-сквамозный дерматоз мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, которое характеризуется ускоренной пролиферацией кератиноцитов, нарушением кератинизации, воспалительной реакцией в дерме, изменениями в различных органах и системах (Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.В., 1999). В незначительном числе случаев поражение кожи у больных псориазом может сопровождаться зудом.

Несмотря на наличие эффективных средств терапии больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом, направленных на подавление иммунных

реакций, лежащих в основе патогенеза этих заболеваний, существует часть пациентов, у которых проводимая терапия недостаточно эффективна. Используемые для устранения зуда антигистаминные препараты считаются неэффективными при хроническом зуде, сопровождающем хронические воспалительные дерматозы атопический дерматит и псориаз (Tey H.L., Yosipovitch G., 2011; Prignano F., Ricceri F., Pescitelli L., Lotti T., 2009; Klein P.A., Clark R.A., 1999; Klein P.A., Clark R.A., 1999; Szepietowski J.C., Reich A., Wiśnicka B., 2002; Dawn A., Yosipovitch G., 2006).

Проведенный в работе анализ данных литературы показал, что в развитии воспаления в коже участвует не только иммунная, но и нервная система, которая может оказывать влияние на выраженность воспалительной реакции через выделение окончаниями чувствительных нервов кожи нейропептидов субстанции P и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) (Shepherd A.J., Downing J.E., Miyan J.A., 2005; Raap U., Kapp A., 2005; Tausk F., Elenkov I., Moynihan J., 2008; Peters E.M., Liezmann C., Klapp B.F., Cruse J., 2012). Эти нейропептиды способствуют развитию воспаления, приводя к повышению продукции цитокинов Т-лимфоцитами, макрофагами, тучными клетками, нейтрофилами, к расширению сосудов, замедлению кровотока, повышению проницаемости стенок сосудов, что клинически проявляется эритемой и отеком (Shepherd A.J., Downing J.E., Miyan J.A., 2005; Zegarska B., Lelińska A., Tyrakowski T., 2006; Steinhoff M., Ständer S., Seeliger S. et al., 2003).

Недостаточная эффективность противозудной терапии антигистаминными препаратами обусловлена большим количеством веществ, действие которых на окончания пруритоцептивных нервных волокон кожи, приводит к ощущению зуда. К этим веществам – медиаторам зуда относится не только гистамин, но и протеазы (триптаза, катепсин S, калликреины), цитокины (ИЛ-31), лейкотриен В4, а также нейропептиды (субстанция P) (Garibyan L., Rheingold C.G., Lerner E.A., 2013). Повышение интенсивности зуда связывается не только с продукцией пруритогенных веществ. Интенсивность зуда повышается при увеличении выраженности иннервации кожи и повышении чувствительности нервных

волокон в кожи к медиаторам зуда. Считается, что выраженность иннервации кожи определяется балансом между веществами, усиливающими рост нервных волокон, и веществами, тормозящими их рост. Известно, что разрастанию нервных волокон способствуют фактор роста нервов и эпидермальный фактор роста амфирегулин. Фактор роста нервов способствует также повышению чувствительности нервных волокон к действию медиаторов зуда. Препятствует росту нервных волокон фактор редукции нервов семафорин-3А.

Целью работы явилось изучить роль нейропептидов и факторов роста в развитии воспалительной реакции в коже и формировании зуда у больных atopическим дерматитом и псориазом и разработать подходы к выбору терапии с учетом клинических особенностей заболевания.

В основу работы положены результаты клинико-лабораторного обследования 90 больных atopическим дерматитом (46 женщин и 44 мужчин в возрасте от 18 до 43 лет) и 90 больных обыкновенным псориазом (29 женщин и 61 мужчин в возрасте от 21 до 68 лет). 45 больным atopическим дерматитом проводили лечение методом узкополосной (311 нм) фототерапии, 45 больным – наружную терапию 0,1% мазью такролимуса. 90 больным обыкновенным псориазом было проведено лечение методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора. Длительность лечения составила 4 недели. Контрольную группу составили 25 здоровых людей.

Для достижения цели исследования была проведена оценка степени тяжести заболевания у 90 больных atopическим дерматитом и 90 больных обыкновенным псориазом. Для определения степени тяжести atopического дерматита рассчитывали значение индекса SCORAD, для определения степени тяжести псориаза рассчитывали значение PASI. Интенсивность зуда у больных atopическим дерматитом и обыкновенным псориазом была определена с помощью визуальной аналоговой шкалы.

При обследовании больных atopическим дерматитом у 26 (28,9%) больных был диагностирован atopический дерматит средней тяжести, у 64 (71,1%) больных – тяжелый atopический дерматит. Величина индекса SCORAD варьировала от

28,4 до 82,7, в среднем $49,8 \pm 12,2$ баллов. Интенсивность зуда составляла от 2 до 10 баллов, в среднем – $7,7 \pm 2,1$ баллов. У 6 (6,6%) больных интенсивность зуда была слабой, у 25 (27,8%) – умеренной, у 59 (65,6%) – выраженной. В зависимости от назначавшегося лечения больные atopическим дерматитом были разделены на 2 группы. 45 больным, составившим первую группу, назначали курс узкополосной (311 нм) фототерапии в режиме 4 процедуры в неделю в течение 4 недель. Вторую группу составили 45 больных, которым назначали наружную терапию 0,1% мазью такролимуса в течение 4 недель.

Псориаз средней тяжести диагностирован у 47 (52,2%) больных, тяжелый псориаз – у 43 (47,8%) больных. Индекс PASI составил от 10,2 до 57, в среднем $24,5 \pm 11,1$. Интенсивность зуда у больных обыкновенным псориазом составила от 0 до 9 баллов, в среднем $2,7 \pm 2,3$ баллов. Зуд отсутствовал у 15 (16,7%) больных, у 55 (61,1%) больных был слабый зуд, у 16 (17,8%) – умеренный зуд, у 4 (4,4%) человек – выраженный зуд. Для лечения больных псориазом назначали ПУВА-терапию с пероральным применением фотосенсибилизатора амми большой плодов фурукумарины в режиме 4 процедуры в неделю в течение 4 недель.

Проведена оценка уровня содержания в крови больных atopическим дерматитом и обыкновенным псориазом нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), эпидермального фактора роста амфирегулина, нейротрофина фактора роста нервов, фактора редукции нервов семафорина-3А методом ИФА. Было обнаружено, что у больных atopическим дерматитом уровень семафорина-3А в сыворотке крови статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (в 2,2 раза, $p < 0,05$).

Не было выявлено статистически значимых различий уровня содержания нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), эпидермального фактора роста амфирегулина и нейротрофина фактора роста нервов в сыворотке крови больных atopическим дерматитом и в контрольной группе. Отсутствовали также статистически значимые различия уровня содержания нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), эпидермального фактора роста амфирегулина фактора

редукции нервов семафорина-3А и нейротрофина фактора роста нервов в сыворотке крови больных обыкновенным псориазом от контрольной группы.

У 45 больных атопическим дерматитом и 30 больных обыкновенным псориазом была определена экспрессия в коже нейропептидов (субстанции Р и ее рецептора – SP-R, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) и его рецептора – CGRP-R), нейротрофина фактора роста нервов, эпидермального фактора роста амфирегулина и фактора редукции нервов семафорина-3А иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции.

Проведена оценка частоты экспрессии в коже 45 больных атопическим дерматитом и 30 обыкновенным псориазом нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) и их рецепторов SP-R и CGRP-R соответственно, нейротрофина фактора роста нервов и его рецептора TrkA, эпидермального фактора роста амфирегулина и фактора редукции нервов семафорина-3А. Обнаружено, что у больных атопическим дерматитом достоверно повышена частота экспрессии белка амфирегулина, которая наблюдалась у 38 (84,4%) больных, по сравнению с контрольной группой, в которой экспрессия амфирегулина была выявлена у 8 (32,0%) человек ($p < 0,05$). Выявлена статистически значимо сниженная частота экспрессии семафорина-3А в эпидермисе больных атопическим дерматитом, наблюдавшейся у 9 (20%) больных, по сравнению с контрольной группой, в которой экспрессия семафорина-3А в эпидермисе была выявлена у 18 (72,0%) человек ($p < 0,05$).

Не было выявлено статистически значимых различий частоты экспрессии фактора роста нервов и его рецептора TrkA, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), и его рецептора CGRP-R, субстанции Р и ее рецептора SP-R в эпидермисе больных атопическим дерматитом от контрольной группы.

В эпидермисе больных псориазом была достоверно повышена частота экспрессии амфирегулина, отмечавшаяся у 27 (90,00%) пациентов, по сравнению с контрольной группой, в которой экспрессия амфирегулина в эпидермисе наблюдалась у 8 (32%) человек ($p < 0,05$). Частота экспрессии семафорина-3А в эпидермисе больных псориазом, отмечавшейся у 17 (56,6%) человек, была

статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой, в которой экспрессия семафорина-3А была обнаружена у 18 (72%) человек ($p < 0,05$).

Не было выявлено статистически значимых различий частоты экспрессии фактора роста нервов и его рецептора TrkA, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), и его рецептора CGRP-R, субстанции P и ее рецептора SP-R в эпидермисе больных обыкновенным псориазом от контрольной группы.

У 45 больных атопическим дерматитом и 30 больных обыкновенным псориазом был количественно определен уровень экспрессии в эпидермисе эпидермального фактора роста амфирегулина, нейротрофина фактора роста нервов, фактора редукции нервов семафорина-3А, маркера нервных волокон белка PGP9.5 методом непрямой иммунофлюоресценции с применением конфокальной микроскопии *ex vivo*. При статистическом анализе установлен более высокий уровень экспрессии фактора роста нервов в эпидермисе больных атопическим дерматитом по сравнению с контрольной группой (на 41,1%, $p < 0,001$) и пониженный уровень экспрессии семафорина-3А по сравнению с контрольной группой (на 34,5%, $p < 0,001$). Уровень экспрессии амфирегулина у больных атопическим дерматитом не отличался от контрольной группы.

У больных псориазом был выявлен статистически значимо повышенный уровень экспрессии амфирегулина в эпидермисе по сравнению с контрольной группой (на 78,0%, $p < 0,05$). Кроме того, в эпидермисе больных псориазом был повышен уровень экспрессии фактора роста нервов – по сравнению с контрольной группой (на 43,3%, $p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о повышенном уровне экспрессии в эпидермисе больных атопическим дерматитом фактора роста нервов и пониженном уровне экспрессии семафорина-3А, что указывает на дисбаланс продукции в эпидермисе больных атопическим дерматитом белков, регулирующих рост нервных волокон с преобладанием уровня экспрессии способствующего разрастанию нервных волокон фактора роста нервов. У больных псориазом повышен уровень экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и амфирегулина, что указывает на преобладание в эпидермисе больных

псориазом продукции белков, способствующих разрастанию нервных волокон, над продукцией белков, тормозящих рост нервных волокон.

Была оценена выраженность иннервации кожи у 45 больных атопическим дерматитом и у 30 больных обыкновенным псориазом. Для выявления нервных волокон использовали экспрессию маркера нервных волокон белка PGP9.5, определяющуюся методом непрямой иммунофлуоресценции. Определяли локализацию нервных волокон в коже, их количество, среднюю длину и среднюю интенсивность свечения в эпидермисе, на границе эпидермиса и дермы и в дерме (исследовались по 3 поля зрения для каждого биоптата).

У всех 45 (100%) больных атопическим дерматитом в эпидермисе обнаружены нервные волокна. При подсчете их количества в коже больных атопическим дерматитом выявлено повышенное по сравнению с контрольной группой содержание нервных волокон в эпидермисе (в 6,6 раз, $p < 0,001$). Кроме того, в эпидермисе больных атопическим дерматитом были также повышены средняя длина и средняя интенсивность свечения нервных волокон при сравнении с контрольной группой (в 1,9 раза, $p < 0,05$; в 2,3 раза, $p < 0,05$ соответственно).

При обследовании больных обыкновенным псориазом у всех 30 (100%) пациентов в эпидермисе была обнаружена экспрессия маркера нервных волокон белка PGP9.5, указывающая на присутствие нервных волокон в эпидермисе. Подсчет количества нервных волокон показал, что в эпидермисе больных обыкновенным псориазом повышено по сравнению с контрольной группой содержание нервных волокон (в 9,3 раза, $p < 0,001$). Кроме того, в эпидермисе больных псориазом были достоверно больше средняя длина нервных волокон и средняя интенсивность их свечения, чем в контрольной группе (в 2,3 раза, $p < 0,05$; в 2,0 раза, $p < 0,05$).

В группе больных обыкновенным псориазом выявлены также достоверно повышенные по сравнению с контрольной группой количество и средняя длина нервных волокон на границе эпидермиса и дермы (в 1,9 раза, $p < 0,05$; на 47,4%, $p < 0,05$ соответственно).

Полученные данные о повышенных количестве, средней длине и средней

интенсивности свечения нервных волокон, присутствующих в эпидермисе больных атопическим дерматитом, свидетельствуют о повышенной выраженности иннервации больных атопическим дерматитом. Выявленные в эпидермисе больных псориазом повышенное количество, средняя длина и средняя интенсивность свечения нервных волокон указывают на повышенную выраженность иннервации эпидермиса больных псориазом.

Корреляционный анализ выявил сильную корреляционную связь между степенью тяжести атопического дерматита и интенсивностью зуда ($r=0,838$; $p=0,000$). У больных обыкновенным псориазом выявлена слабая корреляционная связь между степенью тяжести заболевания и интенсивностью зуда ($r=0,343$; $p=0,001$).

Обнаружена слабая корреляционная связь между степенью тяжести атопического дерматита и концентрацией семафорина-3А в сыворотке крови ($r=-0,346$; $p=0,020$), а также слабая корреляционная связь между интенсивностью зуда у больных атопическим дерматитом и концентрацией в семафорина-3А сыворотке крови ($r=-0,332$; $p=0,026$).

Была выявлена корреляционная связь между степенью тяжести атопического дерматита и уровнем экспрессии фактора роста нервов в эпидермисе ($r=0,697$; $p=0,000$), корреляционная связь между степенью тяжести атопического дерматита и уровнем экспрессии семафорина-3А в эпидермисе ($r=-0,540$; $p=0,000$). Обнаружена также корреляционная связь интенсивности зуда с уровнем экспрессии фактора роста нервов в эпидермисе больных атопическим дерматитом ($r=0,749$; $p=0,000$) и отрицательная корреляционная связь между интенсивностью зуда и уровнем экспрессии в эпидермисе фактора редукции нервов семафорина-3А ($r=-0,522$; $p=0,000$). Корреляционных связей между интенсивностью зуда и уровнем экспрессии амфирегулина в эпидермисе не обнаружено.

Выявлена корреляционная связь между интенсивностью зуда и показателями выраженности иннервации эпидермиса – количеством ($r=0,691$; $p=0,000$), средней длиной ($r=0,671$; $p=0,000$) и средней интенсивностью свечения

нервных волокон ($r=0,665$; $p=0,000$). Установлена сильная положительная корреляционная связь между уровнем экспрессии фактора роста нервов в эпидермисе и показателями иннервации эпидермиса – количеством ($r=0,713$; $p=0,000$), средней длиной ($r=0,676$; $p=0,000$) и средней интенсивностью свечения нервных волокон ($r=0,623$; $p=0,000$), а также корреляционная связь между уровнем экспрессии в эпидермисе семафорина-3А и показателями иннервации эпидермиса – количеством ($r=-0,594$; $p=0,000$), средней длиной ($r=-0,510$; $p=0,000$), средней интенсивностью свечения нервных волокон ($r=-0,487$; $p=0,001$).

Корреляционный анализ показал, что степень тяжести псориаза, оцененная с помощью индекса PASI, прямо коррелировала с уровнем экспрессии амфирегулина в коже ($r=0,497$, $p=0,005$), а также с показателями иннервации эпидермиса – длиной ($r=0,362$, $p=0,049$) и средней интенсивностью свечения нервных волокон ($r=0,420$, $p=0,02$). Была также выявлена корреляционная связь между интенсивностью зуда у больных псориазом и уровнем экспрессии в эпидермисе амфирегулина ($r=0,508$, $p=0,004$), фактора роста нервов ($r=0,640$, $p=0,0001$), а также показателями иннервации эпидермиса – количеством и длиной нервных волокон ($r=0,660$, $p=0,00007$; $r=0,557$, $p=0,001$ соответственно).

Уровень экспрессии амфирегулина в эпидермисе больных псориазом прямо коррелировал со средней длиной нервных волокон в в эпидермисе ($r=0,473$, $p=0,008$), дерме ($r=0,539$, $p=0,002$), а также со средней интенсивностью свечения нервных волокон в эпидермисе ($r=0,414$, $p=0,023$) и на границе эпидермиса и дермы ($r=0,421$, $p=0,02$).

У больных псориазом была также выявлена корреляционная связь между уровнем экспрессии фактора роста нервов в эпидермисе и показателями иннервации эпидермиса – количеством ($r=0,413$, $p=0,023$) и средней длиной нервных волокон в эпидермисе ($r=0,379$, $p=0,039$). Уровень экспрессии фактора роста нервов в эпидермисе больных псориазом коррелировала также со средней интенсивностью свечения нервных волокон в эпидермисе ($r=0,390$, $p=0,033$).

Через 4 недели проводимой терапии было проведено повторное обследование больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом

Курс узкополосной (311 нм) фототерапии был проведен 45 больным atopическим дерматитом, среди которых atopический дерматит средней тяжести был диагностирован у 14 (31,1%) больных, тяжелый atopический дерматит – у 31 (68,9%) больных. Жалобы на слабый зуд предъявляли 3 (6,7%) на умеренный зуд – 12 (26,7%) больных, на выраженный зуд – 30 (66,7%) больных. Курс узкополосной (311 нм) фототерапии составил 16 процедур. Максимальная доза облучения варьировала от 0,3 до 1,37 Дж/см². Курсовая доза облучения составила $7,9 \pm 3,6$ Дж/см².

Проведение курса фототерапии привело к статистически значимому уменьшению индекса SCORAD (в 3,6 раза, $p < 0,05$). Достоверно уменьшилась после лечения методом узкополосной (311 нм) фототерапии интенсивность зуда (в 4,6 раза, $p < 0,05$). После фототерапии зуд отсутствовал у 15 (33,3%) больных atopическим дерматитом, на слабый зуд жаловались 24 (53,4%) больных, на умеренный зуд – 6 (13,3%) больных. Это указывает, что отмеченный эффект узкополосной (311 нм) фототерапии заключался как в снижении степени тяжести заболевания, так и в уменьшении интенсивности зуда.

Группу больных atopическим дерматитом, которым была назначена наружная терапия 0,1% мазью такролимуса, составили 45 человек, среди которых atopический дерматит средней тяжести был диагностирован у 12 (26,7%) больных, тяжелый atopический дерматит – у 33 (73,3%) больных. Слабый зуд отмечали 3 (6,7%) больных, умеренный – 13 (28,9%) больных, выраженный зуд – 29 (64,4%) больных.

После проведенной наружной терапии 0,1% мазью такролимуса у всех больных было отмечено улучшение состояния кожи. Наружная терапия 0,1% мазью такролимуса привела к статистически значимому уменьшению индекса SCORAD (в 3,3 раза, $p < 0,05$). После наружной терапии 0,1% мазью такролимуса зуд отсутствовал у 17 (37,8%) больных, слабый зуд отмечали 24 (53,3%) больных, умеренный зуд – 4 (8,9%) пациентов. Интенсивность зуда в результате лечения мазью такролимуса статистически значимо уменьшилась (в 4,3 раза, $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют, что эффективность наружной терапии

0,1% мазью такролимуса заключалась в уменьшении степени тяжести атопического дерматита и в снижении интенсивности зуда.

После курса ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора оценена динамика степени тяжести заболевания и интенсивности зуда у больных обыкновенным псориазом.

90 больным обыкновенным псориазом был проведен курс ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора, состоявший из 16 процедур. Минимальная доза УФА облучения варьировала от 0,25 до 0,5 Дж/см². Средняя минимальная доза УФА облучения составила 0,44±0,10 Дж/см². Максимальная доза УФА облучения составляла от 2,25 до 5,0 Дж/см², в среднем – 4,1±0,8 Дж/см². Суммарная курсовая доза УФА варьировала от 26 до 49,5 Дж/см². Средняя суммарная курсовая доза УФА облучения составила 36,8±8,1 Дж/см².

После курса ПУВА-терапии у больных псориазом статистически значимо уменьшилось значение PASI (в 4,8 раза, $p < 0,05$). Уменьшение показателя PASI на 75% и более после курса ПУВА-терапии было достигнуто у 83,3% больных псориазом. Интенсивность зуда у больных обыкновенным псориазом после курса ПУВА-терапии также статистически значимо уменьшилась (в 4,5 раза, $p < 0,05$).

После проведенного лечения 45 больных атопическим дерматитом, из которых 30 больных получили курс узкополосной (311 нм) фототерапии, и 15 больных – наружную терапию 0,1% мазью такролимуса, а также 45 больных обыкновенным псориазом методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора оценена динамика уровня содержания в сыворотке крови нейропептидов субстанции P и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), эпидермального фактора роста амфирегулина, фактора редукции нервов семафорина-3A и нейротрофина фактора роста нервов.

После проведенного курса узкополосной (311 нм) фототерапии у больных атопическим дерматитом статистически значимо повысился уровень содержания семафорина-3A в сыворотке крови в 2,0 раза с 0,06±0,01 нг/мл до 0,12±0,02 нг/мл ($p < 0,05$). Статистически значимых изменений уровня содержания в сыворотке крови больных атопическим дерматитом субстанции P, амфирегулина, пептида,

связанного с геном кальцитонина, (CGRP), семафорина-3А и фактора роста нервов после курса узкополосной (311 нм) фототерапии выявлено не было. После наружной терапии 0,1% мазью такролимуса у больных атопическим дерматитом статистически значимых изменений уровня содержания в сыворотке крови субстанции Р, амфирегулина, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), семафорина-3А и фактора роста нервов выявлено не было.

У больных псориазом после лечения методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора статистически значимых изменений уровня содержания в сыворотке крови субстанции Р, амфирегулина, CGRP, семафорина-3А и фактора роста нервов не отмечено.

Была проведена оценка динамики частоты экспрессии в коже фактора роста нервов (NGF) и его рецептора (TrkA), пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) и его рецептора (CGRP-R), субстанции Р и ее рецептора SP-R (Tas1R), амфирегулина и семафорина-3А у 45 больных атопическим дерматитом и 30 больных обыкновенным псориазом после проведенной терапии. 30 больным атопическим дерматитом был проведен курс узкополосной (311 нм) фототерапии, 15 больным атопическим дерматитом – наружная терапия 0,1% мазью такролимуса, и 30 больным обыкновенным псориазом проведено лечение методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора.

После проведенного лечения 30 больных атопическим дерматитом методом узкополосной (311 нм) фототерапии статистически значимо уменьшилась частота экспрессии рецепторов к фактору роста нервов TrkA в эпидермисе больных атопическим дерматитом, у которых до лечения она была отмечена у 7 (23,3%) человек, а после терапии – ни у одного человека (0%) ($p < 0,05$). У больных атопическим дерматитом после проведенной узкополосной (311 нм) фототерапии достоверно уменьшилась частота экспрессии в эпидермисе рецептора к субстанции Р (SP-R): если до лечения экспрессия рецептора к субстанции Р (SP-R) определялась в эпидермисе 8-ми (26,7%) больных атопическим дерматитом, то после терапии не определялась ни у одного пациента (0%) ($p < 0,05$).

После лечения методом узкополосной (311 нм) фототерапии обнаружено

также, что статистически значимо уменьшилась частота экспрессии амфирегулина в эпидермисе, выявленной до лечения у 26 (86,6%) больных atopическим дерматитом, и у 7 (23,3%) больных после терапии ($p < 0,05$). После проведенной терапии выявлено достоверное увеличение частоты экспрессии семафорина-3А в эпидермисе больных atopическим дерматитом. Если до лечения она наблюдалась у 6 (20,0%) пациентов, то после него – у 23 (76,7%) человек ($p < 0,05$).

В коже больных atopическим дерматитом, которым назначали лечение методом узкополосной (311 нм) фототерапии, после проведенной терапии не было отмечено статистически значимых изменений частоты экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов, субстанции Р, пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) и рецептора к пептиду, связанного с геном кальцитонина CGRP-R.

После проведенной наружной терапии больных atopическим дерматитом 0,1% мазью такролимуса статистически значимо увеличилась частота экспрессии семафорина-3А в эпидермисе больных atopическим дерматитом. Если до лечения она наблюдалась у 3 (20%) пациентов, то после него – у 14 (93,3%) человек ($p < 0,05$). После наружного лечения больных atopическим дерматитом 0,1% мазью такролимуса статистически значимо уменьшилась частота экспрессии амфирегулина в эпидермисе, выявленной до лечения у 12 (80,0%) больных atopическим дерматитом, и у 2 (13,3%) больных после терапии ($p < 0,05$). В группе больных atopическим дерматитом, которым было проведено наружное лечение 0,1% мазью такролимуса, статистически значимо уменьшилась также частота экспрессии в коже фактора роста нервов, который экспрессировался у 15 (100%) пациентов до лечения и у 9 (60%) человек после лечения.

После проведенной терапии 0,1% мазью такролимуса не выявлено статистически значимых различий частоты экспрессии в эпидермисе больных atopическим дерматитом рецепторов к фактору роста нервов TrkA, субстанции Р и ее рецептора (SP-R), пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) и рецептора к пептиду, связанного с геном кальцитонина CGRP-R.

После проведения курса ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора у больных псориазом достоверно уменьшилась частота экспрессии в коже рецепторов к фактору роста нервов TrkA, которая до лечения определялась у 8-ми больных (26,7%), а после лечения – ни у одного больного (0%) ($p < 0,05$). После проведенного лечения статистически значимо уменьшилась частота экспрессии амфирегулина в эпидермисе больных псориазом, которая до лечения выявлялась у 27 (90,0%) больных, а после терапии – у 8 (26,7%) больных ($p < 0,05$). После проведенного курса ПУВА-терапии у больных псориазом также статистически значимо увеличилась частота экспрессии семафорина-3A, которая до лечения наблюдалась у 17 (56,6%) больных, а после лечения – у 25 (83,3%) больных псориазом ($p < 0,05$).

После проведенного лечения не было выявлено статистически значимых изменений экспрессии в эпидермисе больных псориазом фактора роста нервов, пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) и рецептора к пептиду, связанному с геном кальцитонина (CGRP-R) в субстанции P и рецептора к субстанции P (SP-R).

Выявленные после проведенной терапии больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом изменения частоты экспрессии в эпидермисе белка маркера нервных волокон, белков факторов роста и рецепторов к нейропептидам указывают на связь терапевтического эффекта этих методов терапии с влиянием на выраженность иннервации эпидермиса и на белки факторы роста, участвующие в регуляции выраженности иннервации кожи, а также на участие нервов кожи и белков факторов роста в патогенезе атопического дерматита и псориаза.

После проведенной терапии 45 больных атопическим дерматитом, из которых 30 больных получили курс узкополосной (311 нм) фототерапии, и 15 больных – наружную терапию 0,1% мазью такролимуса, а также 30 больных обыкновенным псориазом методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора была оценена динамика уровня экспрессии в эпидермисе больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом фактора роста

нервов, амфирегулина и семафорина-3А.

После лечения методом узкополосной (311 нм) фототерапии 30 больных atopическим дерматитом в эпидермисе достоверно уменьшился уровень экспрессии фактора роста нервов (на 33,3%) и увеличился уровень экспрессии семафорина-3А (на 74,1%). Различия уровня экспрессии фактора роста нервов и семафорина-3А в эпидермисе больных до и после лечения были статистически значимы ($p < 0,001$). После курса узкополосной (311 нм) фототерапии уровень экспрессии фактора роста нервов и семафорин-3А в эпидермисе больных atopическим дерматитом не отличался от уровня в контрольной группе. Экспрессия амфирегулина после фототерапии не подвергалась значимой динамике.

После проведенной наружной терапии 0,1% мазью такролимуса у больных atopическим дерматитом мазью такролимуса достоверно уменьшился уровень экспрессии фактора роста нервов (на 27,7%) и увеличился уровень экспрессии семафорина-3А (на 102,7%). Различия уровня экспрессии фактора роста нервов и семафорина-3А в эпидермисе больных до и после лечения были статистически значимы ($p = 0,01$; $p < 0,001$ соответственно). Значимой динамики уровня экспрессии амфирегулина в эпидермисе больных atopическим дерматитом после наружной терапии 0,1% мазью такролимуса не было обнаружено.

После проведенного курса ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора у больных псориазом статистически значимо уменьшился уровень экспрессии эпидермального фактора роста амфирегулина (на 22,4%, $p < 0,05$). Уровень экспрессии нейротрофина фактора роста нервов в эпидермисе больных псориазом после курса ПУВА-терапии также статистически значимо уменьшился (на 25,0%, $p < 0,05$). Значимой динамики уровня экспрессии семафорина-3А в эпидермисе больных псориазом после курса ПУВА-терапии не было выявлено.

Полученные данные свидетельствуют о способности узкополосной (311 нм) фототерапии и наружной терапии больных atopическим дерматитом 0,1% мазью такролимуса не только уменьшать интенсивность зуда у больных atopическим

дерматитом, но и снижать уровень экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и повышать уровень экспрессии семафорина-3А. Отсутствие статистически значимых различий уровня экспрессии фактора роста нервов и семафорина-3А после терапии от их уровня в контрольной группе указывает на способность узкополосной (311 нм) фототерапии и наружной терапии 0,1% мазью такролимуса нормализовать уровень экспрессии этих белков. После курса ПУВА-терапии больных псориазом обнаружено не только уменьшение интенсивности зуда, но и снижение уровня экспрессии в эпидермисе фактора роста и амфирегулина. Получены также данные о способности ПУВА-терапии не только уменьшать интенсивность зуда у больных псориазом, но и снижать у них в эпидермисе уровень экспрессии фактора роста нервов и семафорина-3А. После проведенной ПУВА-терапии больных псориазом уровень экспрессии амфирегулина и фактора роста в эпидермисе не отличался от уровня в контрольной группы, что указывает на способность ПУВА-терапии нормализовать их уровень экспрессии.

После проведенного лечения 30 больных атопическим дерматитом методом узкополосной (311 нм) фототерапии, 15 больных атопическим дерматитом наружно 0,1% мазью такролимуса, 30 больных обыкновенным псориазом методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора была проведена оценка изменений выраженности иннервации кожи.

Было обнаружено, что после проведения лечения 30 больных атопическим дерматитом методом узкополосной (311 нм) фототерапии статистически значимо уменьшилось количество больных, у которых были выявлены нервные волокна в эпидермисе, с 30 (100%) до 14 (46,7%) ($p < 0,05$).

После курса узкополосной (311 нм) фототерапии у больных атопическим дерматитом достоверно уменьшилось количество нервных волокон в эпидермисе и в дерме (на 41,4%, $p < 0,05$; на 38,1%, $p < 0,001$ соответственно). Средняя длина нервных волокон после лечения больных методом узкополосной (311 нм) фототерапии также уменьшилась как в эпидермисе, так и в дерме – с $27,2 \pm 11,9$ нм до $19,1 \pm 7,6$ нм (на 30,9%, $p < 0,05$; на 29,6%, $p < 0,001$). Средняя интенсивность

свечения нервных волокон после лечения больных методом узкополосной (311 нм) фототерапии уменьшилась в эпидермисе (на 14,6%, $p < 0,05$).

После проведенной наружной терапии 15 больных атопическим дерматитом 0,1% мазью такролимуса статистически значимых изменений частоты выявления нервных волокон в эпидермисе не было обнаружено. Перед началом наружной терапии нервные волокна в эпидермисе были выявлены у 15 (100%) больных и после лечения – у 11 (73,3%) больных.

После проведенного наружного лечения 0,1% мазью такролимуса не было выявлено статистически значимых изменений количества нервных волокон в эпидермисе, на границе эпидермиса и дермы и в дерме. После лечения мазью такролимуса также не обнаружено достоверных изменений средней длины нервных волокон на границе эпидермиса и дермы и в дерме.

После проведенного лечения методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора был проведен анализ частоты экспрессии в коже больных обыкновенным псориазом маркера нервных волокон белка PGP9.5. Обнаружено, что у больных псориазом после проведения терапии статистически значимо уменьшилась частота выявления нервных волокон в эпидермисе. Если до лечения у больных псориазом нервные волокна в эпидермисе обнаруживались у 30 (100%) человек, то после терапии – у 17 (56,7%) пациентов ($p < 0,05$).

После проведенного лечения методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора у больных обыкновенным псориазом статистически значимо уменьшилось количество нервных волокон в эпидермисе и в дерме (на 42,8%, $p < 0,05$; на 22,1%, $p < 0,05$ соответственно). Средняя длина нервных волокон после ПУВА-терапии достоверно уменьшилась только в эпидермисе (на 26,3%, $p < 0,05$).

После проведенной терапии 30 больных атопическим дерматитом методом узкополосной (311 нм) фототерапии и 15 больных атопическим дерматитом наружно 0,1% мазью такролимуса был проведен анализ связи изменений уровня экспрессии белков факторов роста в эпидермисе, показателей выраженности иннервации эпидермиса и динамики степени тяжести атопического дерматита и

интенсивности зуда у больных с различной эффективностью лечения.

Выраженная эффективность узкополосной (311 нм) фототерапии была констатирована у 17 (56,7%) больных atopическим дерматитом. Значение индекса SCORAD у больных после узкополосной (311 нм) фототерапии, оказавшей выраженный терапевтический эффект, уменьшилось в 5 раз, интенсивность зуда – в 6,3 раза ($p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно).

Слабая эффективность узкополосной (311 нм) фототерапии констатирована у 13 (43,3%) больных. Значение индекса SCORAD у больных со слабой эффективностью узкополосной (311 нм) фототерапии, уменьшилось в 2,4 раза, интенсивность зуда – в 3,4 раза ($p < 0,05$; $p < 0,05$ соответственно).

Выраженная эффективность наружной терапии 0,1% мазью такролимуса была констатирована у 9 (60,0%) больных atopическим дерматитом, у которых значение индекса SCORAD после лечения уменьшилось в 6,4 раза, интенсивность зуда – в 6,1 раза ($p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно). Эффективность наружной терапии 0,1% мазью такролимуса была расценена как слабая у 6 (40,0%) больных. В этой группе больных значение индекса SCORAD уменьшилось в 2,4 раза, интенсивность зуда – в 3,1 раза ($p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно).

Оценка динамики уровня экспрессии факторов роста в эпидермисе у больных atopическим дерматитом с различной эффективностью проведенной терапии показала, что после узкополосной (311 нм) фототерапии у больных с выраженным терапевтическим эффектом уменьшился уровень экспрессии фактора роста нервов в 1,9 раза, уровень экспрессии семафорина-3А повысился в 2,0 раза ($p < 0,05$; $p < 0,05$ соответственно).

У больных atopическим дерматитом, у которых терапевтический эффект узкополосной (311 нм) фототерапии был расценен как слабый, после лечения в эпидермисе статистически значимо повысился уровень экспрессии семафорина-3А (на 39,9%, $p < 0,05$). После лечения констатировано отсутствие значимой динамики уровня экспрессии фактора роста нервов в эпидермисе больных atopическим дерматитом со слабым терапевтическим эффектом узкополосной (311 нм) фототерапии.

При этом после курса узкополосной (311 нм) фототерапии уровень экспрессии фактора роста нервов в эпидермисе в группе больных атопическим дерматитом, у которых констатирована выраженная эффективность терапии, был статистически значимо ниже по сравнению с группой больных со слабой эффективностью лечения (в 1,6 раза, $p < 0,05$). Уровень экспрессии семафорина-3А в эпидермисе после лечения методом узкополосной (311 нм) фототерапии в группе больных, характеризовавшихся выраженным терапевтическим эффектом, был достоверно более высоким, чем у больных со слабой эффективностью лечения (в 1,3 раза, $p < 0,05$).

После наружной терапии 0,1% мазью такролимуса, в эпидермисе больных атопическим дерматитом, у которых эффективность лечения была выраженной, статистически значимо уменьшился уровень экспрессии фактора роста нервов (на 23,7%, $p < 0,05$), повысился уровень экспрессии семафорина-3А (на 33,7%, $p < 0,05$).

У больных атопическим дерматитом, эффективность наружной терапии которых 0,1% мазью такролимуса была расценена как слабая, статистически значимо повысился уровень экспрессии семафорина-3А в эпидермисе (на 60,2%, $p < 0,05$).

Снижение уровня экспрессии фактора роста в эпидермисе после наружной терапии 0,1% мазью такролимуса было более значимым в группе больных атопическим дерматитом с выраженным терапевтическим эффектом, у которых он после лечения был ниже в 1,4 раза по сравнению с группой больных со слабым терапевтическим эффектом ($p < 0,05$).

После проведенной терапии была определена динамика показателей иннервации эпидермиса у больных атопическим дерматитом с различной эффективностью лечения.

После курса узкополосной (311 нм) фототерапии в группе больных с выраженной терапевтической эффективностью статистически значимо уменьшились количество и средняя длина нервных волокон в эпидермисе (в 1,9 раза, $p < 0,05$; на 39%, $p < 0,05$ соответственно). После проведенного лечения в группе больных с выраженным терапевтическим эффектом узкополосной (311 нм)

фототерапии средняя длина нервных волокон в эпидермисе была достоверно меньше, чем в группе больных со слабым терапевтическим эффектом (в 1,6 раза, $p < 0,05$).

В группе больных атопическим дерматитом, у которых была констатирована выраженная эффективность наружной терапии 0,1% мазью такролимуса, статистически значимо уменьшилась средняя интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе (на 26,5%, $p < 0,05$). У больных атопическим дерматитом, у которых была констатирована слабая эффективность наружной терапии 0,1% мазью такролимуса, также уменьшилась средняя интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе (на 28,9%, $p < 0,05$).

Таким образом, обнаружено, что среди больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести преобладают больные с выраженным зудом (65,6%) в отличие от больных псориазом средней и тяжелой степени тяжести, которые чаще отмечали слабый зуд (61,1%). В результате проведенных исследований были получены данные о повышенном уровне экспрессии в эпидермисе больных атопическим дерматитом фактора роста нервов и пониженном уровне экспрессии семафорина-3А, а также об увеличенных показателях иннервации эпидермиса – количестве, средней длине и средней интенсивности свечения нервных волокон. Результаты корреляционного анализа продемонстрировали наличие связи между степенью тяжести атопического дерматита и уровнем экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и семафорина-3А, а также показателями иннервации эпидермиса. Учитывая выявленную связь между интенсивностью зуда у больных атопическим дерматитом и уровнем экспрессии фактора роста нервов и семафорина-3А в эпидермисе, показателями иннервации эпидермиса, полученные данные свидетельствуют о роли в развитии зуда при атопическом дерматите изменений экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и семафорина-3А, которые способствуют росту нервных волокон и проникновению их в эпидермис.

В результате исследования был продемонстрирован повышенный уровень экспрессии фактора роста нервов и амфирегулина в эпидермисе больных

псориазом, что сопровождалось увеличением выраженности иннервации эпидермиса. Результаты корреляционного анализа показали, что степень тяжести псориаза связана с уровнем экспрессии фактора роста нервов и амфирегулина, а также показателями иннервации эпидермиса.

Полученные данные свидетельствуют, что после курса узкополосной (311 нм) фототерапии у больных атопическим дерматитом не только уменьшились степень тяжести заболевания и интенсивность зуда, но и нормализовался связанный с ними уровень экспрессии фактора роста нервов и семафорина-3А в эпидермисе. Кроме того, уменьшились все изученные показатели выраженности иннервации эпидермиса (количество, средняя длина и средняя интенсивность свечения нервных волокон), также связанные со степенью тяжести атопического дерматита и интенсивностью зуда у больных. После наружной терапии 0,1% мазью такролимуса уменьшение степени тяжести атопического дерматита и интенсивности зуда также сопровождалось уменьшением уровня экспрессии фактора роста нервов, увеличением экспрессии семафорина-3А уменьшением показателей иннервации эпидермиса – средней длины и средней интенсивности свечения нервных волокон.

Анализ динамики уровня экспрессии факторов роста в эпидермисе и выраженности иннервации эпидермиса в зависимости от эффективности терапии продемонстрировал, что выраженный терапевтический эффект узкополосной (311 нм) фототерапии сопровождается снижением уровня экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов, повышением – семафорина-3А, уменьшением количества и средней длины нервных волокон в отличие от слабого терапевтического эффекта, который сопровождался только повышением уровня экспрессии семафорина-3А. После наружной терапии 0,1% мазью такролимуса выявленная не было отмечено различий динамики уровня экспрессии факторов роста в эпидермисе и показателей иннервации кожи в группах больных с выраженным и слабым терапевтическим эффектом. Полученные данные указывают на связь выраженности терапевтического эффекта узкополосной (311 нм) фототерапии, заключающегося в уменьшении степени тяжести атопического дерматита как

проявления воспалительной реакции и интенсивности зуда, со снижением уровня экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов, повышением экспрессии – семафорина-3А и уменьшением показателей иннервации эпидермиса.

У больных обыкновенным псориазом после курса ПУВА-терапии снижалась не только степень тяжести заболевания и интенсивность зуда, но и уменьшились уровень экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и амфирегулина, количество и средняя длина нервных волокон в эпидермисе.

Выявленные после проведенной терапии больных обыкновенным псориазом изменения уровня экспрессии фактора роста нервов и амфирегулина в эпидермисе, показателей иннервации указывают на связь терапевтического эффекта ПУВА-терапии с влиянием на выраженность иннервации эпидермиса и на уровень экспрессии белков факторов роста, участвующих в регуляции выраженности иннервации эпидермиса.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о способности узкополосной (311 нм) фототерапии уменьшать не только степень тяжести поражения кожи, но и интенсивность зуда. Противозудный эффект узкополосной (311 нм) фототерапии связан со снижением в эпидермисе уровня экспрессии фактора роста нервов и повышением уровня экспрессии семафорина-3А, регулирующих рост нервных волокон, и с уменьшением выраженности иннервации кожи. ПУВА-терапия, обладающая противозудным эффектом, способствует снижению уровня экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и амфирегулина, уменьшению выраженности иннервации кожи. В связи с этим эффективным методом терапии больных атопическим дерматитом, сопровождающимся интенсивным зудом, является узкополосная (311 нм) фототерапия. Эффективным методом терапии больных обыкновенным псориазом, сопровождающимся интенсивным зудом, является ПУВА-терапия.

На основании полученных данных разработаны подходы к выбору терапии больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести с учетом клинических особенностей заболевания, сопровождающегося у большинства (65,6%) больных интенсивным зудом. Согласно разработанным подходам

больным атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести, сопровождающимся интенсивным зудом, рекомендуется узкополосная (311 нм) фототерапия. Больным псориазом, сопровождающимся интенсивным зудом, рекомендуется ПУВА-терапия.

ВЫВОДЫ

1. При оценке степени тяжести заболевания и интенсивности зуда у больных atopическим дерматитом средней тяжести (значение индекса SCORAD – $35,8 \pm 3,4$) интенсивность зуда составила $5,5 \pm 2,0$ балла. У больных с тяжелым течением (значение индекса SCORAD – $55,5 \pm 9,6$) интенсивность зуда составила $8,6 \pm 1,4$ балла.

У больных обыкновенным псориазом средней тяжести (значение PASI – $15,9 \pm 2,5$) интенсивность зуда составило $1,7 \pm 1,5$ балла, при тяжелой степени тяжести (значение PASI – $33,9 \pm 8,9$), интенсивность зуда составила $3,6 \pm 2,6$ балла.

2. В сыворотке крови больных atopическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести определена концентрация субстанции P – $13,98 \pm 8,48$ пг/мл, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) – $0,67 \pm 0,77$ пг/мл, амфирегулина – $11,18 \pm 8,39$ пг/мл и фактора роста нервов – $77,5 \pm 189,3$ пг/мл, что не отличалось от аналогичных показателей у здоровых лиц. Концентрация фактора редукции нервов семафорина-3A в сыворотке крови больных atopическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести составила $0,05 \pm 0,05$ нг/мл и была статистически значимо меньше, чем у здоровых лиц – $0,11 \pm 0,03$ нг/мл ($p < 0,05$).

Определенная в сыворотке крови больных псориазом средней и тяжелой степени тяжести концентрация субстанции P – $13,80 \pm 9,00$ пг/мл, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) – $0,68 \pm 0,86$ пг/мл, амфирегулина – $12,50 \pm 14,29$ пг/мл, фактора роста нервов – $1,26 \pm 5,41$ пг/мл и семафорина-3A – $0,09 \pm 0,05$ нг/мл не отличалась от аналогичных показателей у здоровых лиц.

3. У больных atopическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести методом непрямой иммунофлюоресценции определены изменения экспрессии в эпидермисе белков факторов роста по сравнению со здоровыми лицами: повышенная экспрессия нейротрофина фактора роста нервов (на 41,1%, $p < 0,05$) и пониженная (на 34,5%, $p < 0,05$) – фактора

редукции нервов семафорина-3А. У больных обыкновенным псориазом средней и тяжелой степени тяжести обнаружена повышенная по сравнению со здоровыми лицами экспрессия белков факторов роста в эпидермисе: нейротрофина фактора роста нервов (на 43,3%, $p < 0,05$) и эпидермального фактора роста амфирегулина (на 78,0%, $p < 0,05$).

4. У больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом средней и тяжелой степени тяжести показатели иннервации эпидермиса (содержание, средняя длина и средняя интенсивность свечения нервных волокон) по данным реакции непрямой иммунофлюоресценции статистически значимо превышают показатели у здоровых лиц.
5. У больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом выявлена положительная корреляционная связь между степенью тяжести заболевания, интенсивностью зуда и уровнем экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов, показателями иннервации эпидермиса. У больных псориазом установлена положительная корреляционная связь между степенью тяжести заболевания, интенсивностью зуда и уровнем экспрессии в эпидермисе амфирегулина. Обнаружена отрицательная корреляционная связь между степенью тяжести атопического дерматита, а также интенсивностью зуда у больных, и уровнем экспрессии в эпидермисе семафорина-3А, отрицательная корреляционная связь между уровнем экспрессии в эпидермисе семафорина-3А и показателями иннервации эпидермиса.
6. Результаты терапии больных атопическим дерматитом и псориазом показали, что уменьшение степени тяжести заболевания и интенсивности зуда на фоне узкополосной (311 нм) фототерапии больных атопическим дерматитом и ПУВА-терапии больных псориазом ассоциировано с уменьшением выраженности иннервации эпидермиса и нормализацией уровня экспрессии в эпидермисе белков факторов роста. На основании полученных данных разработаны подходы к выбору терапии больных атопическим дерматитом с учетом клинических особенностей заболевания,

согласно которому больным атопическим дерматитом с интенсивным зудом рекомендуется назначать узкополосную (311 нм) фототерапию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для терапии больных атопическим дерматитом, сопровождающимся интенсивным зудом, следует использовать метод лечения, способствующий уменьшению интенсивности зуда за счет снижения выраженности иннервации кожи и нормализации экспрессии белков факторов роста, – узкополосную (311 нм) фототерапию.
2. Для лечения больных обыкновенным псориазом, сопровождающимся интенсивным зудом, рекомендуется ПУВА-терапия, которая способствует уменьшению интенсивности зуда за счет снижения выраженности иннервации кожи и нормализации экспрессии белков факторов роста.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИЛ – интерлейкин

ФРН – фактор роста нервов

PASI – Psoriasis Area and Severity Index (Индекс распространенности и тяжести псориаза)

SCORAD – SCORe of Atopic Dermatitis (Индекс тяжести атопического дерматита)

ПУВА-терапия – терапия длинноволновым ультрафиолетовым облучением (320-400нм) с сочетанным применением фотосенсибилизатора

УФВ-311 – узкополосное средневолновое ультрафиолетовое облучение длиной волны 311 нм

Дж/см² —джоуль на 1 квадратный сантиметр

PGP9.5 – Protein Gene Product 9.5 (Белок продукт гена 9.5)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бакулев А.Л., Кравченя С.С. Эффективность топической терапии такролимусом при атопическом дерматите у взрослых // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – №5. – С.106–111.
2. Бакулев А.Л., Платонова А.Н., Рассказов Я.А., Алипов Н.В. Клиническая эффективность применения УФА1-терапии в комплексном лечении хронических дерматозов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – №4. – С.64–69.
3. Богадельникова А.Е., Олисова О.Ю., Владимиров В.В., Микрюков А.В. Лечение больных атопическим дерматитом с применением селективной фототерапии УФ-лучами 311 нм // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – №2. – С.30–34.
4. Виноградов А.И. Нейропептиды при атопическом дерматите у детей // Педиатрия. – 1991. – №5. – С. 53–55.
5. Владимиров В.В., Меньшикова Л.В., Черемухина И.Г. и др. Лечение больных псориазом ультрафиолетовой средневолновой фототерапией узкого спектра 311 нм // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – №4. – С.29.
6. ГОСТ Р53022-3 – 2008. Технологии лабораторные и клинические. Требования к качеству лабораторных исследований. Правила оценки клинической эффективности лабораторных тестов.– М., 2008.
7. Жилова М.Б., Кубанов А.А., Лесная И.Н. и др. Клинические и молекулярно-генетические исследования эффективности и безопасности применения ультрафиолетового излучения в терапии больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. –2010. –№4. –С.46–51.
8. Казакова М.С., Луговская С.А., Долгов В.А. Референсные значения показателей общего анализа крови взрослого работающего населения // Клиническая лабораторная диагностика – 2012. – №6. – С.43–49.
9. Кожные и венерические болезни: учебник / Под ред. О.Л. Иванова. – М.: Шико, 2006. – 480 с.

10. Кочергин Н.Г. Такролимус в практике врача-дерматолога // Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и косметология. – 2013. – Т.25. – №2. – С.30–33.
11. Кубанова А.А., Прошутинская Д.В., Текучева Л.В., Авдиенко И.Н. Интегральный подход к наружной терапии атопического дерматита // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – №1. – С.20–26.
12. Маркушева Л.И., Самсонов В.А., Фомина Е.Е. и др. Уровень сывороточного фактора некроза опухоли (а) у больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. – 1997. – №3. – С.8–11.
13. Монахов С.А., Корчажкина Н.Б., Олисова О.Ю. Узкополосная фототерапия 311 нм в лечении больных атопическим дерматитом // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – №3. – С.25–27.
14. Монахов С.А., Корчажкина Н.Б., Олисова О.Ю. и др. Влияние селективной фототерапии 311 нм на некоторые показатели иммунного статуса у больных хроническими дерматозами // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – №2. – С.50–52.
15. Олисова О.Ю., Владимиров В.В., Мураховская Е.К. Фототерапия атопического дерматита УФА-лучами 370 нм // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – №6. – С.22–27.
16. Олисова О.Ю., Владимиров В.В., Смирнов К.В., Талыбова А.М. Сравнительная эффективность узкополосной УФБ-терапии 311 нм при псориазе // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2011. – №1. – С.36–40.
17. Петров Р.В. Иммунология. М.: Медицина, 1987. – 416 с.
18. Прошутинская Д.В., Бутарева М.М., Иноятова Л.А. Новые возможности терапии атопического дерматита у детей и взрослых // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – №3. – С.78–82.
19. Самцов А.В., Сухарев А.В., Патрушев А.В., Бондарь О.И. Клиническая эффективность, безопасность и переносимость 0,1% мази такролимуса при лечении атопического дерматита средней и тяжелой степени тяжести //

- Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – №2. – С.71–77.
20. Свирцевская Е.В., Попова И.С., Матушевская Е.В., Коцарева О.Д., Эртнеева И.Я. Плацебо-контролируемый эффект антигистаминного препарата кларотадин на продукцию ИЛ-13 при атопическом дерматите // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – №5. – С.27–30.
 21. Свирцевская Е.В., Шевченко М.А., Алексеева Л.Г., Матушевская Е.В., Эртнеева И.Я., Бержец В.М. Продукция Ig G и цитокинов у больных атопическим дерматитом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – №1. – С.40–45.
 22. Талыбова А.М., Владимирова Е.В., Олисова О.Ю., Владимиров В.В. Влияние узковолновой (311 нм) фототерапии на показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных псориазом // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – №1. – С.80–82.
 23. Хаитов Р.М. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 528 с.
 24. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 656 с.
 25. Akiyama T., Carstens M.I., Ikoma A. et al. Mouse model of touch-evoked itch (alloknesis) // J. Invest. Dermatol. – 2012. – Vol.132. – №7. – P.1886–1891.
 26. Akiyama T., Merrill A.W., Carstens M.I. et al. Activation of superficial dorsal horn neurons in the mouse by a PAR-2 agonist and 5-HT: potential role in itch // J. Neurosci. – 2009. – Vol.29. – №20. – P.6691–6699.
 27. 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. – Vol.20. – P.384–389.
 28. Almeida T.A., Rojo J., Nieto P.M. et al. Tachykinins and tachykinin receptors: structure and activity relationships // Curr. Med. Chem. – 2004. – Vol.11. – №15. – P.2045–2081.
 29. Aloe L. The effect of nerve growth factor and its antibody on mast cells in vivo // J. Neuroimmunol. – 1988. – Vol.18. – №1. – P.1–12.
 30. Aloe L., De Simone R. NGF primed spleen cells injected in brain of developing

- rats differentiate into mast cells // *Int. J. Dev. Neurosci.* –1989. – Vol.7. – №6. – P.565–573.
31. Aloe L., Levi-Montalcini R. Mast cells increase in tissues of neonatal rats injected with the nerve growth factor // *Brain Res.* – 1977. – Vol.133. – №2. — P.358–366.
 32. Amatya B., El-Nour H., Holst M. et al. Expression of tachykinins and their receptors in plaque psoriasis with pruritus // *Br. J. Dermatol.* – 2011. – Vol.164. – P.1023–1029.
 33. Amatya B., Nordlind K., Wahlgren C.F. Responses to intradermal injections of substance P in psoriasis patients with pruritus // *Skin Pharmacol. Physiol.* – 2010. – Vol.23. – №3. – P.133–138.
 34. Anand P., Springall D.R., Blank M.A. et al. Neuropeptides in skin disease: increased VIP in eczema and psoriasis but not axillary hyperhidrosis // *Br. J. Dermatol.* – 1991. – Vol.124. – №6. – P.547–549.
 35. Andoh T., Kuraishi Y. Intradermal leukotriene B₄, but not prostaglandin E₂, induces itch-associated responses in mice // *Eur. J. Pharmacol.* – 1998. – Vol.353. – №1. – P.93–96.
 36. Andoh T, Nagasawa T, Satoh M, Kuraishi Y. Substance P induction of itch-associated response mediated by cutaneous NK1 tachykinin receptors in mice // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1998. – Vol.286. – P.1140–1145.
 37. Ansel J.C., Armstrong C.A., Song I. et al. Interactions of the skin and nervous system // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* – 1997. – Vol.2. – №1. – P.23–26.
 38. Ansel J.C., Brown J.R., Payan D.G., Brown M.A. Substance P selectively activates TNF- α gene expression in murine mast cells // *J. Immunol.* – 1993. – Vol.150. – P.4478–4485.
 39. Antúnez C., Torres M.J., López S. et al. Calcitonin gene-related peptide modulates interleukin-13 in circulating cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive T cells in patients with atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.* – 2009. – Vol.161. – №3. – P.547–553.
 40. Arck P., Paus R. From the brain-skin connection: the neuroendocrine-immune

- misalliance of stress and itch // *Neuroimmunomodulation* – 2006. 13 (5–6): 347–356.
41. Bando T., Morikawa Y., Komori T., Senba E. Complete overlap of interleukin-31 receptor A and oncostatin M receptor beta in the adult dorsal root ganglia with distinct developmental expression patterns // *Neuroscience*. – 2006. – Vol.142. – P.1263–1271.
 42. Barankin B., DeKoven J. Psychosocial effect of common skin diseases // *Can. Fam. Physician*. – 2002. – Vol.48. – P.712–716.
 43. Barouch R., Kazimirsky G., Appel E., Brodie C. Nerve growth factor regulates TNF-alpha production in mouse macrophages via MAP kinase activation // *J. Leukoc. Biol.* – 2001. – Vol.69. – №6. – P.1019–1026.
 44. Basavaraj K.H., Navya M.A., Rashmi R. Relevance of psychiatry in dermatology: present concepts // *Indian J. Psychiatry*. – 2010. – Vol.52. – №3. – P.270–275.
 45. Berasain C., Avila M.A. Amphiregulin // *Semin. Cell. Dev. Biol.* – 2014. – Vol.28. – P.31–41.
 46. Berth-Jones J., Grotzinger K., Rainville C. et al. A study examining inter- and intrarrater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol.155. – P.707–713.
 47. Bhagavathula N., Nerusu K.C., Fisher G.J. et al. Amphiregulin and epidermal hyperplasia: amphiregulin is required to maintain the psoriatic phenotype of human skin grafts on severe combined immunodeficient mice // *Am. J. Pathol.* – 2005. – Vol.166. – P.1009–1016.
 48. Bigliardi P.L., Tobin D.J., Gaveriaux-Ruff C. Bigliardi-Qi M. Opioids and the skin – where do we stand? // *Exp. Dermatol.* – 2009. – Vol.18. – P.424–430.
 49. Bigliardi-Qi M., Lipp B., Sumanovski L.T. et al. Changes of epidermal mu-opiate receptor expression and nerve endings in chronic atopic dermatitis // *Dermatology*. – 2005. – Vol.210. – P.91–99.
 50. Bin saif G.A., Ericson M.E., Yosipovitch G. The itchy scalp – scratching for an

- explanation // *Exp. Dermatol.* – 2011. – Vol.20. – №12. – P.959–968.
51. Bischoff S.C., Dahinden D.C. Effect of nerve growth factor on the release of inflammatory mediators by mature human basophils // *Blood.* – 1992. – Vol.79. – №10. – P.2662–2669.
 52. Black P.H. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation // *Brain Behav. Immun.* – 2002. – Vol.16. – №6. – P.622–653.
 53. Blennerhassett M.G., Tomioka M., Bienenstock J. Formation of contacts between mast cells and sympathetic neurons in vitro // *Cell. Tissue Res.* – 1991. – Vol.265. – №1. – P.121–128.
 54. Boguniewicz M., Fiedler V.C., Raimer S. et al. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children: pediatric tacrolimus study group // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1998. – Vol.102. – P.637–644.
 55. Boguniewicz M., Leung D.Y. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation // *Immunol. Rev.* – 2011. – Vol.242. – №1. – P.233–246.
 56. Bohm-Starke N., Hilliges M., Falconer C., Rylander E. Increased intraepithelial innervation in women with vulvar vestibulitis syndrome // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1998. – Vol.46. – №4. – P.256–260.
 57. Booken N., Heck M., Nicolay J.P. et al. Oral aprepitant in the therapy of refractory pruritus in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma // *Br. J. Dermatol.* – 2011. – Vol.164. – №3. – P.665–667.
 58. Bost K.L., Breeding S.A., Pascual D.W. Modulation of the mRNAs encoding substance P and its receptor in rat macrophages by LPS // *Reg. Immunol.* – 1992. – Vol.4. – P.105–112.
 59. Botchkarev V.A., Eichmuller S., Peters E.M.J. et al. A simple immunofluorescence technique for simultaneous visualization of mast cells and nerve fibers reveals selectivity and hair cycle-dependent changes in mast cell–nerve fiber contacts in murine skin // *Arch. Dermatol. Res.* – 1997. – Vol.289. – P.292–302.

60. Botchkarev V.A., Yaar M., Peters E.M. et al. Neurotrophins in skin biology and pathology // *J. Invest. Dermatol.* – 2006. – Vol.126. – P.1719–1727.
61. Boyle M.D. Lawman M.J., Gee A.P., Young M. Nerve growth factor: a chemotactic factor for polymorphonuclear leukocytes in vivo // *J. Immunol.* – 1985. – Vol.134. – №1. – P.564–568.
62. Bracci-Laudiero L., Aloe L., Caroleo M.C. et al. Endogenous NGF regulates CGRP expression in human monocytes, and affects HLA-DR and CD86 expression and IL-10 production // *Blood.* – 2005. – Vol.106. – №10. – P.3507–3514.
63. Brain S.D., Grant A.D. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiol Rev* 2004; 84 (3): 903–934.
64. Brodie C., Gelfand E.W. Functional nerve growth factor receptors on human B lymphocytes. Interaction with IL-2 // *J. Immunol.* – 1992. – Vol.148. – №11. – P.3492–3497.
65. Brodie C., Oshiba A., Renz H. et al. Nerve growth-factor and anti-CD40 provide opposite signals for the production of IgE in interleukin-4-treated lymphocytes // *Eur. J. Immunol.* – 1996. – Vol.26. – №1. – P.171–178.
66. Bruni A., Bigon E., Boarato E. et al. Interaction between nerve growth factor and lysophosphatidylserine on rat peritoneal mast cells // *FEBS Lett.* – 1982. – Vol.138. – №2. – P.190–192.
67. Buddenkotte J., Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases // *Allergy.* – 2010. – Vol.65. – P.805–821.
68. Bullock E.D., Johnson E.M. Jr. Nerve growth factor induces the expression of certain cytokine genes and bcl-2 in mast cells. Potential role in survival promotion // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol.271. – №44. – P.27500–27508.
69. Burgi B., Brunner T., Dahinden C.A. The degradation product of the C5a anaphylatoxin C5adesarg retains basophil-activating properties // *Eur. J. Immunol.* – 1994. – Vol.24. – №7. – P.1583–1589.
70. Burgi B., Otten U.H., Ochensberger B. et al. Basophil priming by neurotrophic factors. Activation through the trk receptor // *J. Immunol.* – 1996. – Vol.157. –

- №12. – P.5582–5588.
71. Campos M.M., Calixto J.B. Neurokinin mediation of edema and inflammation // *Neuropeptides*. – 2000. – Vol.34. – P.314–322.
 72. Caproni M., Torchia D., Antiga E. et al. The comparative effects of tarcolimus and hydrocortisone in adult atopic dermatitis: an immunohistochemical study // *Br. J. Dermatol.* – 2007. – Vol.156. – P.312–319.
 73. Caroleo M.C., Costa N., Bracci-Laudiero L., Aloe L. Human monocyte/macrophages activate by exposure to LPS overexpress NGF and NGF receptors // *J. Neuroimmunol.* – 2001. – Vol.113. – №2. – P.193–201.
 74. Carstens E.E., Carstens M.I., Simons C.T., Jinks S.L. Dorsal horn neurons expressing NK-1 receptors mediate scratching in rats // *Neuroreport*. 2010. – Vol.21. – №4. – P.303–308.
 75. Catalano A., Caprari P., Moretti S. et al. Semaphorin-3A is expressed by tumor cells and alters T-cell signal transduction and function // *Blood*. – 2006. – Vol.107. – №8. – P.3321–3329.
 76. Caulfield J.P., el-Lati S., Thomas G., Church M.K. Dissociated human foreskin mast cells degranulate in response to anti-IgE and substance P // *Lab. Invest.* – 1990. – Vol.63. – №4. – P.502–510.
 77. Cevikbas F., Steinhoff M., Ikoma A. Role of spinal neurotransmitter receptors in itch: new insights into therapies and drug development // *CNS Neurosci. Ther.* – 2011. – Vol.17. – №6. – P.742–749.
 78. Chan J., Smoller B.R., Raychauduri 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. – Vol.289. – №11. – P.611–616.
 79. 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. – Vol.156. – №6. – P.1272–1277.
 80. Charlesworth E.N., Beltrani V.S. Pruritic dermatoses: overview of etiology and therapy // *Am. J. Med.* – 2002. – Vol.113. – Suppl 9A. – 25S–33S.

81. Chuong C.M., Nickoloff B.J., Elias P.M. et al. What is the 'true' function of skin? // *Exp. Dermatol.* – 2002. – Vol.11. – №2. – P.159–187.
82. Church M.K., el-Lati S., Caulfield J.P. Neuropeptide-induced secretion from human skin mast cells // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* – 1991. – Vol.94. – P.310–318.
83. Cook P.W., Brown J.R., Cornell K.A., Pittelkow M.R. Suprabasal expression of human amphiregulin in the epidermis of transgenic mice induces a severe, early-onset, psoriasis-like skin pathology: expression of amphiregulin in the basal epidermis is also associated with synovitis // *Exp. Dermatol.* – 2004. – Vol.13. – №6. – P.347–356.
84. Cook P.W., Mattox P.A., Keeble W.W. et al. A heparin sulfate-regulated human keratinocyte autocrine factor is similar or identical to amphiregulin // *Mol. Cell. Biol.* – 1991. – Vol.11. – №5. – P.2547–2557.
85. Cook P.W., Piepkorn M., Clegg C.H. et al. Transgenic expression of the human amphiregulin gene induces a psoriasis-like phenotype // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol.100. – №9. – P.2286–2294.
86. Cook P.W., Pittelkow M.R., Keeble W.W. et al. Amphiregulin messenger RNA is elevated in psoriatic epidermis and gastrointestinal carcinomas // *Cancer Res.* – 1992. – Vol.52. – №11. – P.3224–3227.
87. Cowden J.M., Zhang M., Dunford P.J., Thurmond R.L. The histamine H4 receptor mediates inflammation and pruritus in Th2-dependent dermal inflammation // *J. Invest. Dermatol.* – 2010. – Vol.130. – P.1023–1033.
88. Dalgard F., Lien L., Dalen I. Itch in the community: associations with psychosocial factors among adults // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* – 2007. – Vol.21. – №9. – P.215–219.
89. Dando T.M., Perry C. Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting // *Drugs.* – 2004. – Vol.64. – №7. – P.777–794.
90. Datta S.K., Sabet M., Nguyen K.P. et al. Mucosal adjuvant activity of cholera toxin requires Th17 cells and protects against inhalation anthrax // *Proc. Natl.*

- Acad. Sci. USA. – 2010. – Vol.107. – №23. – P.10638–10643.
91. Dawn A., Yosipovitch G. Treating itch in psoriasis // *Dermatol. Nurs.* – 2006. – Vol.18. – №3. – P.227–233.
 92. Day I.N. Enolases and PGP9.5 as tissue-specific markers // *Biochem. Soc. Trans.* – 1992. – Vol.20. – №3. – P.637–642.
 93. Day I.N., Thompson R.J. Molecular cloning of cDNA coding for human PGP 9.5 protein. A novel cytoplasmic marker for neurones and neuroendocrine cells // *FEBS Lett.* – 1987. – Vol.210. – №2. – P.157–160.
 94. Day I.N., Thompson R.J. UCHL1 (PGP 9.5): neuronal biomarker and ubiquitin system protein // *Prog. Neurobiol.* – 2010. – Vol.90. – №3. – P.327–362.
 95. Deckers I.A., McLean S., Linssen S. et al. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies // *PLoS One.* – 2012; 7, e39803.
 96. Dhand A., Aminoff M.J. The neurology of itch // *Brain.* – 2014. – Vol.137. – P.313–322.
 97. Dicou E., Perrot S., Menkes C.J. et al. Nerve growth factor (NGF) autoantibodies and NGF in the synovial fluid: implications in spondylarthropathies // *Autoimmunity.* – 1996. – Vol.24. – №1. – P.1–9.
 98. Dillon S.R., Sprecher C., Hammond A. et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice // *Nat. Immunol.* – 2004. – Vol.5. – P.752–760.
 99. Di Marco E., Marchisio P.C., Bondanza S. et al. Growth-regulated synthesis and secretion of biologically active nerve growth factor by human keratinocytes // *J. Biol. Chem.* – 1991. – Vol.266. – №32. – P.21718–21722.
 100. Di Marco E., Mathor M., Bondanza S. et al. Nerve growth factor binds to normal human keratinocytes through high and low affinity receptors and stimulates their growth by a novel autocrine loop // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol.268. – №30. – P.22838–22346.
 101. 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. – Vol.22. – №15. – P.6659–6669.
102. Dou Y.C., Hagströmer L., Emtestam L., Johansson O. Increased nerve growth factor and its receptors in atopic dermatitis: an immunohistochemical study // Arch. Dermatol. Res. – 2006. – Vol.298. – P.31–37.
 103. Duval A., Dubertret L. Aprepitant as an antipruritic agent? // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol.361. – №14. – P.1415–1416.
 104. Eedy D.J. Neuropeptides in skin // Br. J. Dermatol. – 1993. – Vol.128. – №6. – P.597–605.
 105. Eedy D.J., Johnston C.F., Shaw C., Buchanan K.D. Neuropeptides in psoriasis: an immunocytochemical and radioimmunoassay study // J. Invest. Dermatol. – 1991. – Vol.96. – №4. – P.434–438.
 106. El-Nour H., Santos A., Nordin M. et al. Neuronal changes in psoriasis exacerbation // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2009. – Vol.23. – №11. – P.1240–1245.
 107. Eyerich S., Onken A.T., Weidinger S. et al. Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol.365. – P.231–238.
 108. Fantini F., Magnoni C., Bracci-Laudiero L., Pincelli C. Nerve growth factor is increased in psoriatic skin // J. Invest. Dermatol. – 1995. – Vol.105. – №6. – P.854–855.
 109. Fantini F., Pincelli C., Romualdi P. et al. Substance P levels are decreased in lesional skin of atopic dermatitis // Exp. Dermatol. – 1992. – Vol.1. – P.127–128.
 110. Fjellner B., Hägermark O. Experimental pruritus evoked by platelet activating factor (PAF-acether) in human skin // Acta Derm. Venereol. – 1985. – Vol.65. – №5. – P.409–412.
 111. Fleischer A.B. Jr, Boguniewicz M. An approach to pruritus in atopic dermatitis: a critical systematic review of the tacrolimus ointment literature // J. Drugs Dermatol. – 2010. – Vol.9. – №5. – P.488–498.
 112. Forsythe J.A., Jiang B.H., Iyer N.V. et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1 // Mol. Cell. Biol. – 1996. – Vol.16. – №9. – P.4604–4613.

113. Fujisawa H. Discovery of semaphoring receptors, neuropilin and plexin, and their functions in neural development // *J. Neurobiol.* – 2004. – Vol.59. – P.24–33.
114. Fukamachi S., Bito T., Shiraishi N. et al. Modulation of semaphorin 3A expression by calcium concentration and histamine in human keratinocytes and fibroblasts // *J. Dermatol. Sci.* – 2011. – Vol.61. – №2. – P.118–123.
115. Gaikwad R., Deshpande S., Raje S. et al. Evaluation of functional impairment in psoriasis // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2006. – Vol.72. – №1. – P.37–40.
116. Garaci E., Caroleo M.C., Aloe L. et al. Nerve growth factor is an autocrine factor essential for the survival of macrophages infected with HIV // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol.96. – №24. – P.14013–14018.
117. Garibyan L., Rheingold C.G., Lerner E.A. Understanding the pathophysiology of itch // *Dermatol. Ther.* – 2013. – Vol.26. – №2. – P.84–91.
118. Gee A.P., Boyle M.D., Munger K.L. et al. Nerve growth factor: stimulation of polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in vitro // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1983. – Vol.80. – №23. – P.7215–7218.
119. Ginsburg I.H., Link B.G. Feelings of stigmatization in patients with psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1989. – Vol.20. – №1. – P.53–63.
120. Ginsburg I.H., Link B.G. Psychosocial consequences of rejection and stigma feelings in psoriasis patients // *Int. J. Dermatol.* – 1993. – Vol.32. – №8. – P.587–591.
121. Glinski W., Glinska-Ferenz M., Pierozynska-Dubowska M. Neurogenic inflammation induced by capsaicin in patients with psoriasis // *Acta Derm. Venereol. (Stockh.)*. – 1991. – Vol.71. – P.51–54.
122. Globe D., Bayliss M.S., Harrison D.J. The impact of itch symptoms in psoriasis: results from physician interviews and patient focus groups. *Health and Quality of Life Outcomes.* – 2009. – Vol.7. – 62.
123. Grewe M., Gyufko K., Schopf E., Krutmann J. Lesional expression of interferon-gamma in atopic eczema // *Lancet.* – 1994. – Vol.343. – P.25–26.

124. Grewe M., Vogelsang K., Ruzicka T. et al. Neurotrophin-4 production by human epidermal keratinocytes: increased expression in atopic dermatitis // *J Invest Dermatol* – 2000. – Vol.114. – №6. – P.1108–1112.
125. Grimstad O., Sawanobori Y., Vestergaard C. et al. Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis // *Exp. Dermatol.* – 2009. – Vol.18. – №1. – P.35–43.
126. Grob J.J., Revuz J., Ortonne J.P. et al. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life // *Br. J. Dermatol.* – 2005. – Vol.152. – P.289–295.
127. Groneberg D.A., Serowka F., Peckenschneider N. et al. Gene expression and regulation of nerve growth factor in atopic dermatitis mast cells and the human mast cell line-1 // *J. Neuroimmunol.* – 2005. – Vol.161. – №1–2. – P.87–92.
128. Gupta M.A., Gupta A.K., Kirkby S. et al. Pruritus in psoriasis. A prospective study of some psychiatric and dermatologic correlates // *Arch. Dermatol.* – 1988. – Vol.124. – №7. – P.1052–1057.
129. Hägermark O. Itch mediators // *Semin. Dermatol.* – 1995. – Vol.14. – №4. – P.271–276.
130. Hakim-Rad K., Metz M., Maurer M. Mast cells: makers and breakers of allergic inflammation // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol.9. – №5. – P.427–430.
131. Hamada A., Watanabe N., Ohtomo H., Matsuda H. Nerve growth factor enhances survival and cytotoxic activity of human eosinophils // *Br. J. Haematol.* – 1996. – Vol.93. – №2. – P.299–302.
132. Han L., Dong X. Itch mechanisms and circuits // *Annu. Rev. Biophys.* – 2014. – Vol.43. – P.331–355.
133. Hanifin J.M., Ling M.R., Langley R. et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2001. – Vol.44. – Suppl.1. – S28–38.
134. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // *Acta Derm. Venereol.* – 1980. – Vol.92. – Suppl. – P.44–47.

135. Harari M., Dreiherr J., Czarnowicki T. et al. SCORAD75: a new metric for assessing treatment outcomes in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (12): 1510–1515.
136. Harvima I.T., Nilsson G., Naukkarinen A. Role of mast cells and sensory nerves in skin inflammation // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* – 2010. – Vol.145. – P.195–204.
137. He Y., Ding G., Wang X. et al. Calcitonin gene-related peptide in Langerhans cells in psoriatic plaque lesions // *Chin. Med. J. (Engl).* – 2000. – Vol.113. – №8. – P.747–751.
138. Henseler T., Christophers E. Disease concomitance in psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1995. – Vol.32. – P.982–986.
139. Hershko A., Ciechanover A. The ubiquitin system // *Annu. Rev. Biochem.* – 1998. – Vol.67. – P.425–479.
140. Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J. et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin – the Aprepitant Protocol 052 Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – №22. – P.4112–4119.
141. Heyer G., Vogelgsang M., Hornstein O.P. Acetylcholine is an inducer of itching in patients with atopic eczema // *J. Dermatol.* – 1997. – Vol.24. – №10. – P.621–625.
142. Hill S.J., Ganellin C.R., Timmerman H. et al. International Union of Pharmacology. III. Classification of histamine receptors // *Pharmacol. Rev.* – 1997. – Vol.49. – P.253–278.
143. Hodeib A., El-Samad Z.A., Hanafy H. et al. Nerve growth factor, neuropeptides and cutaneous nerves in atopic dermatitis // *Indian. J. Dermatol.* – 2010. – Vol.55. – P.135–139.
144. Hollenberg M.D., Compton S.J. International Union of Pharmacology. XXVIII. Proteinase-activated receptors // *Pharmacol. Rev.* – 2002. – Vol.54. – №2. – P.203–217.

145. Holzmann B. Modulation of immune responses by the neuropeptide CGRP // *Amino Acids*. – 2013. – Vol.45. – P.1–7.
146. Hon K.L., Lam M.C., Leung T.F. et al. Assessing itch in children with atopic dermatitis treated with tacrolimus: objective versus subjective assessment // *Adv. Ther.* – 2007. – Vol.24. – №1. – P.23–28.
147. Hondermarck H. Nerve growth factor: the dark side of the icon // *Am. J. Pathol.* – 2008. – Vol.172. – №4. – P.865–867.
148. Horigome K., Bullock E.D., Johnson E.M. Jr. Effects of nerve growth factor on rat peritoneal mast cells. Survival promotion and immediate-early gene induction // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol.269. – №4. – P.2695–2702.
149. Horigome K., Pryor J.C., Bullock E.D., Johnson E.M. Mediator release from mast cells by nerve growth factor. Neurotrophin specificity and receptor mediation // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol.268. – №20. – P.14881–14887.
150. Horn P.S., Feng L., Li Y., Pesce A.J. Effect of outliers and nonhealthy individuals on reference interval estimation // *Clin. Chem.* – 2001. – Vol.47. – №12. – P.2137–2145.
151. Hosogi M., Schmelz M., Miyachi Y. et al. Bradykinin is a potent pruritogen in atopic dermatitis: a switch from pain to itch // *Pain*. – 2006. – Vol.126. – P.16–23.
152. Hosoi J., Murphy G.F., Egan C.L. et al. Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide // *Nature*. – 1993. – Vol.363 (6425). – P.159–163.
153. Hosokava C., Takeuchi S., Furue M. Severity scores, itch scores and plasma substance P levels in atopic dermatitis treated with standard topical therapy with oral olopatadine hydrochloride // *J. Dermatol.* – 2009. – Vol.36. – №4. – P.185–190.
154. Hrehorów E., Salomon J., Matusiak L. et al. Patients with psoriasis feel stigmatized // *Acta Derm. Venereol.* – 2012. – Vol.92. – №1. – P.67–72.
155. Ikezawa Z., Komori J., Ikezawa Y. et al. A role of *Staphylococcus aureus*, interleukin-18, nerve growth factor and semaphorin 3A, an axon guidance molecule, in pathogenesis and treatment of atopic dermatitis // *Allergy Asthma*

- Immunol. Res. – 2010. – Vol.2. – №4. – P.235–246.
156. Ikoma A., Handwerker H., Miyachi Y., Schmelz M. Electrically evoked itch in humans // *Pain*. – 2005. – Vol.113. – №(1-2). – P.148–154.
157. 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. – Vol.139. – P.1455–1458.
158. Ikoma A., Steinhoff M., Ständer S. et al. The neurobiology of itch // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2006. – Vol.7. – №7. – P.535–547.
159. Inagaki N., Shiraishi N., Igeta K. et al. Depletion of substance P, a mechanism for inhibition of mouse scratching behaviour by tacrolimus // *Eur. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol.626. – №2–3. – P.283–289.
160. Jackson P., Thomson V.M., Thompson R.J. A comparison of the evolutionary distribution of the two neuroendocrine markers, neurone-specific enolase and protein gene product 9.5 // *J. Neurochem.* – 1985. – Vol.45. – №1. – P.185–190.
161. Jarvikallio A., Harvima I.T., Naukkarinen A. Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic dermatitis and nummular eczema // *Arch. Dermatol. Res.* – 2003. – Vol.295. – №1. – P.2–7.
162. Järvikallio A., Naukkarinen A., Harvima I.T. et al. Quantitative analysis of tryptase- and chymase-containing mast cells in atopic dermatitis and nummular eczema // *Br. J. Dermatol.* – 1997. – Vol.136. – №6. – P.871–877.
163. Jeffry J., Kim S., Chen Z.-F. Itch signaling in the nervous system // *Physiology (Bethesda)*. – 2011. – Vol.26. – №4. – P.286–292.
164. Jiang W.-Y., Raychaudhuri S.P., Farber E.M. Double-labeled immunofluorescence study of cutaneous nerves in psoriasis // *Int. J. Dermatol.* – 1998. – Vol.37. – №8. – P.572–574.
165. Johnston A., Gudjonsson J.E., Aphale A. et al. EGFR and IL-1 signaling synergistically promote keratinocyte antimicrobial defenses in a differentiation-dependent manner // *J. Invest. Dermatol.* – 2011. – Vol.131. – №2. – P.329–337.
166. Kabuta T., Mitsui T., Takahashi M. et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) acts as a novel potentiator of cyclin-dependent kinases to enhance cell

- proliferation independently of its hydrolase activity // *J. Biol. Chem.* – 2013. – Vol.288. – №18. – P.2615–2626.
167. 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. – Vol.62. – №2. – P.91–97.
168. Kanbe N., Kurosawa M., Miyachi Y. et al. Nerve growth factor prevents apoptosis of cord blood-derived human cultured mast cells synergistically with stem cell factor // *Clin. Exp. Allergy.* – 2000. – Vol.30. – №8. – P.1113–1120.
169. Kanda N., Watanabe S. Histamine enhances the production of nerve growth factor in human keratinocytes // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – Vol.121. – №3. – P.570–577.
170. Kang H., Byun D.G., Kim J.W. Effects of substance P and vasoactive intestinal peptide on interferon-gamma and interleukin-4 production in severe atopic dermatitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2000. – Vol.85. – №3. – P.227–232.
171. Kannan Y., Matsuda H., Ushio H. et al. Murine granulocyte-macrophage and mast cell colony formation promoted by nerve growth factor // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 1993. – Vol.102. – №4. – P.362–367.
172. Kannan Y., Usami K., Okada M. et al. Nerve growth factor suppresses apoptosis of murine neutrophils // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1992. – Vol.186. – №2. – P.1050–1056.
173. Kannan Y., Ushio H., Koyama H. et al. 2.5S nerve growth factor enhances survival, phagocytosis, and superoxide production of murine neutrophils // *Blood.* – 1991. – Vol.77. – №6. – P.1320–1325.
174. Kawakami T., Ando T., Kimura M. et al. Mast cells in atopic dermatitis // *Curr. Opin. Immunol.* – 2009. – Vol.21. – №6. – P.666–678.
175. Kawamoto K., Aoki J., Tanaka A. et al. Nerve growth factor activates mast cells through the collaborative interaction with lysophosphatidylserine expressed on the membrane surface of activated platelets // *J. Immunol.* – 2002. – Vol.168. – №12. – P.6412–6419.

176. Kawamoto K., Okada T., Kannan Y. et al. Nerve growth factor prevents apoptosis of rat peritoneal mast cells through the trk proto-oncogene receptor // *Blood*. – 1995. – Vol.86. – №12. – P.4638–4644.
177. Kawana S., Liang Z., Nagano M., Suzuki H. Role of substance P in stress-derived degranulation of dermal mast cells in mice // *J. Dermatol. Sci.* – 2006. – Vol.42. – №1. – P.47–54.
178. Kay A.B. Calcitonin gene-related peptide- and vascular endothelial growth factor-positive inflammatory cells in late-phase allergic skin reactions in atopic subjects // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol.127. – №1. – P.232–237.
179. Kempers S., Boguniewicz M., Carter E. et al. A randomized investigator-blinded study comparing a pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0,03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. – Vol.51. – №4. – P.515–525.
180. Khawaja A.R., Bokhari S.M., Tariq R. et al. Disease severity, quality of life, and psychiatric morbidity in patients with psoriasis with reference to sociodemographic, lifestyle, and clinical variables: a prospective, cross-sectional study from Lahore, Pakistan // *Prim. Care Companion CNS Disord.* – 2015. – Vol.17. – №3. – 10.4088/PCC.14m01629.
181. Kiebert G., Sorensen S.V., Revicki D. et al. Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life // *Int. J. Dermatol.* – 2002. – Vol.41. – №3. – P.151–158.
182. Kim H.-O., Lee C.-H., Ahn H.-K., Park C.-W. Effects of tacrolimus ointment on the expression of substance P, nerve growth factor, and neurotrophin-3 in atopic dermatitis // *Int. J. Dermatol.* – 2009. – Vol.48. – P.431–438.
183. Kim K.H., Park K.C., Chung J.H. et al. The effect of substance P on peripheral blood mononuclear cells in patients with atopic dermatitis // *J. Dermatol. Sci.* – 2003. – Vol.32. – P.115–124.
184. Kim T.-W., Shim W.-H., Kim J.-M. et al. Clinical characteristics of pruritus in patients with scalp psoriasis and their relation with intraepidermal nerve fiber density // *Ann. Dermatol.* – 2014. – Vol.26. – №6. – P.727–732.

185. Kimata H., Yoshida A., Ishioka C. et al. Nerve growth factor specifically induces human IgG4 production // *Eur. J. Immunol.* – 1991. – Vol.21. – №1. – P.137–141.
186. Kimata H., Yoshida A., Ishioka C., Mikawa H. Stimulation of Ig production and growth of human lymphoblastoid B-cell lines by nerve growth factor // *Immunology.* – 1991. – Vol.72. – №3. – P.451–452.
187. Kimball A.B., Jacobson C., Weiss S. et al. The psychosocial burden of psoriasis // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2005. – Vol.6. – №6. – P.383–392.
188. Kimura H., Schubert D. Schwannoma-derived growth factor promotes the neuronal differentiation and survival of PC12 cells // *J. Cell. Biol.* – 1992. – Vol.116. – №3. – P.777–783.
189. Klein P.A., Clark R.A. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis // *Arch. Dermatol.* – 1999. – Vol.135. – №12. – P.1522–1525.
190. Kobayashi H., Mizisin A.P. Nerve growth factor and neurotrophin-3 promote chemotaxis of mouse macrophages in vitro // *Neurosci. Lett.* – 2001. – Vol.305. – №3. – P.157–160.
191. Kou K., Nakamura F., Aihara M. et al. Decreased expression of semaphorin-3A, a neurite-collapsing factor, is associated with itch in psoriatic skin // *Acta Derm. Venereol.* – 2012. – Vol.92. – №5. – P.521–528.
192. Kronfeld I., Kazimirsky G., Gelfand E.W., Brodie C. NGF rescues human B lymphocytes from anti-IgM induced apoptosis by activation of PKCzeta // *Eur. J. Immunol.* – 2002. – Vol.32. – №1. – P.136–143.
193. Kulka M., Sheen C.H., Tancowny B.P. et al. Neuropeptides activate human mast cell degranulation and chemokine production // *Immunology.* – 2008. – Vol.123. – №3. – P.398–410.
194. Kurd S.K., Troxel A.B., Crits-Christoph P. et al. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study // *Arch. Dermatol.* – 2010. – Vol.146. – №8. – P.891–895.
195. Lai J.-P., Douglas S.D., Ho W.-Z. Human lymphocytes express substance P and

- its receptor // *J. Neuroimmunol.* – 1998. – Vol.86. – P.80–86.
196. Lambrecht B.N. Immunologists getting nervous: neuropeptides, dendritic cells and T cell activation // *Respir. Res.* – 2001. – Vol.2. – №3. – P.133–138.
197. La Sala A., Corinti S., Federici M. et al. Ligand activation of nerve growth factor receptor TrkA protects monocytes from apoptosis // *J. Leukoc. Biol.* – 2000. Vol.68. – №1. – P.104–110.
198. Lee J.H., Cho S.H. Korean red ginseng extract ameliorates skin lesions in NC/Nga mice: an atopic dermatitis model // *J. Ethnopharmacol.* – 2011. – Vol.133. – №2. – P.810–817.
199. Lepelletier Y., Moura I.C., Hadj-Slimane R. et al. Immunosuppressive role of semaphorin-3A on T cell proliferation is mediated by inhibition of actin cytoskeleton reorganization // *Eur. J. Immunol.* – 2006. – Vol.36. – №7. – P.1782–1793.
200. Leurs R., Church M.K., Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects // *Clin. Exp. Allergy.* – 2002. – Vol.32. – №4. – P.489–498.
201. Levin J., Fallon Friedlander S., Del Rosso J.Q. Atopic dermatitis and the stratum corneum: part 3: the immune system in atopic dermatitis // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* – 2013. – Vol.6. – №12. – P.37–44.
202. Levite M. Neuropeptides, by direct interaction with T cells, induce cytokine secretion and break the commitment to a distinct T helper phenotype // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – Vol.95. – №21. – P.12544–12549.
203. Lima E.A., Lima M.A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis // *An. Bras. Dermatol.* – 2011. – Vol.86. – №6. – P.1151–1158.
204. Liu B., Xia X., Zhu F. et al. IKKalpha is required to maintain skin homeostasis and prevent skin cancer // *Cancer Cell.* – 2008. – Vol.14. – №3. – P.212–225.
205. Liu Y., Fallon L., Lashuel H.A. et al. The UCH-L1 gene encodes two opposing enzymatic activities that affect alpha-synuclein degradation and Parkinson's disease susceptibility // *Cell.* – 2002. – Vol.111. – №2. – P.209–218.
206. Lotti T., Bianchi B., Panconesi E. Neuropeptides and skin disorders. The new

- frontiers of neuro-endocrine-cutaneous immunology // *Int. J. Dermatol.* – 1999. – Vol.38. – P.673–675.
207. Lowes M.A., Suarez-Farinas M., Krueger J.G. Immunology of psoriasis // *Annu. Rev. Immunol.* – 2014. – Vol.32. – P.227–255.
208. Magin P., Adams J., Heading G. et al. The psychological sequelae of psoriasis: results of a qualitative study // *Psychol. Health Med.* – 2009. – Vol.14. – №2. – P.150–161.
209. Manning P.T., Russel J.H., Simmons B., Johnson E.M. Jr. Protection from guanethidine-induced neuronal destruction by nerve growth factor: effect of NGF on immune function // *Brain Res.* – 1985. – Vol.340. – №1. – P.61–69.
210. Mantyh P.W. Neurobiology of substance P and the NK1 receptor // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002. – Vol.63 (Suppl.11). – P.6–10.
211. Marconi A., Terracina M., Fila C. et al. Expression and function of neurotrophins and their receptors in cultured human keratinocytes // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – Vol.121. – №6. – P.1515–1521.
212. Marriott I., Bost K.L. Substance P receptor mediated macrophage responses // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2001. – Vol.493. – P.247–254.
213. Marshall J.S., Gomi K., Blennerhassett M.G., Bienenstock J. Nerve growth factor modifies the expression of inflammatory cytokines by mast cells via a prostanoid-dependent mechanism // *J. Immunol.* – 1999. – Vol.162. – №7. – P.4271–4276.
214. Marshall J.S., Stead R.H., Mcsharry C. et al. The role of mast cell degranulation products in mast cell hyperplasia. I. Mechanism of action of nerve growth factor // *J. Immunol.* – 1990. – Vol.144. – №5. – P.1886–1892.
215. Matsuda H., Coughlin M.D., Bienenstock J., Denburg J.A. Nerve growth factor promotes human hemopoietic colony growth and differentiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1988. – Vol.85. – №17. – P.6508–6512.
216. Matsuda H., Kannan Y., Ushio H. et al. Nerve growth factor induces development of connective tissue-type mast cells in vitro from murine bone marrow cells // *J. Exp. Med.* – 1991. – Vol.174. – №1. – P.7–14.
217. Matsuda H., Switzer J., Coughlin M.D. et al. Human basophilic cell

- differentiation promoted by 2.5S nerve growth factor // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* – 1988. – Vol.86. – №4. – P.453–457.
218. Mattei P.L., Corey K.C., Kimball A.B. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2014. – Vol.28. – №3. – P.333–337.
219. Mattoo S.K., Handa S., Kaur I. et al. Psychiatric morbidity in psoriasis: prevalence and correlates in India // *Ger. J. Psychiatry.* – 2005. – Vol.8. – P.17–22.
220. Maximovic N., Jankovic S., Marinkovic J. et al. Health-related quality of life in patients with atopic dermatitis // *J. Dermatol.* – 2012. – Vol.39. – P.42–47.
221. Mazurek N., Weskamp G., Erne P., Otten U. Nerve growth factor induces mast cell degranulation without changing intracellular calcium levels // *FEBS Lett.* – 1986. – Vol.198. – №2. – P.315–320.
222. Metz M., Wahn U., Gieler U. et al. Chronic pruritus associated with dermatologic disease in infancy and childhood: Update from an interdisciplinary group of dermatologists and pediatricians // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2013. – Vol.24. – P.527–539.
223. Mikami N., Matsushita H., Kato T. et al. Calcitonin gene-related peptide is an important regulator of cutaneous immunity: effect on dendritic cell and T cell functions // *J. Immunol.* – 2011. – Vol.186. – №12. – P.6886–6893.
224. Miura K., Saini S.S., Gauvreau G., Macglashan D.W. Jr. Differences in functional consequences and signal transduction induced by IL-3, IL-5, and nerve growth factor in human basophils // *J. Immunol.* – 2001. – Vol.167. – №4. – P.2282–2291.
225. Moser K.V., Reindl M., Blasig I. et al. Brain capillary endothelial cells proliferate in response to NGF, express NGF receptors and secrete NGF after inflammation // *Brain Res.* – 2004. – Vol.1017. – №1–2. – P.53–60.
226. Murota H., Kitaba S., Tani M et al. Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patient with

- pruritic skin diseases // *Allergol. Int.* – 2010. – Vol.59. – №4. – P.345–354.
227. Nakagawa H. Comparison of the efficacy and safety of 0,1% tacrolimus ointment with topical cortcosteroids in adult patients with atopic dermatitis: review of randomised, double-blind clinical studies conducted in Japan // *Clin. Drug Investig.* – 2006. – Vol.26. – №5. – P.235–246.
228. Nakamura F., Kalb R.G., Strittmatter S.M. Molecular basis of semaphorin-mediated axon guidance // *J. Neurobiol.* – 2000. – Vol.44. – №2. – P.219–229.
229. Nakamura K., Tan F., Li Z., Thiele C.J. NGF activation of TrkA induces vascular endothelial growth factor expression via induction of hypoxia-inducible factor-1 α // *Mol. Cell. Neurosci.* – 2011. – Vol.46. – №2. – P.498–506.
230. Nakamura M., Toyoda M., Morohashi M. Pruritogenic mediators in psoriasis vulgaris: comparative evaluation of itch-associated cutaneous factors // *Br. J. Dermatol.* – 2003. – Vol.149. – P.718–730.
231. Nassenstein C., Schulte-Herbrüggen O., Renz H., Braun A. Nerve growth factor: the central hub in the development of allergic asthma? // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol.533. – №1–3. – P.195–206.
232. Nast A., Boehncke W.-H., Mrowietz U. et al. S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2012. – Vol.10. – Suppl.2. – S1–S95.
233. 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. – Vol.285. – №6. – P.341–346.
234. Naukkarinen A., Järvikallio A., Lakkakorpi J. et al. Quantitative histochemical analysis of mast cells and sensory nerves in psoriatic skin // *J. Pathol.* – 1996. – Vol.180. – №2. – P.200–205.
235. Naukkarinen A., Nickoloff B.J., Farber E.M., Quantification of cutaneous sensory nerves and their substance P content in psoriasis // *J. Invest. Dermatol.* – 1989. – Vol.92. – P.126–129.
236. Negi O., Tominaga M., Tengara S. et al. Topically applied semaphorin 3A

- ointment inhibits scratching behavior and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis // *J. Dermatol. Sci.* – 2012. – Vol.66. – №1. – P.37–43.
237. Nilsson A., Kanje M. Amphiregulin acts as an autocrine survival factor for adult sensory neurons // *Neuroreport.* – 2005. – Vol.16. – P.213–218.
238. Nobbe S., Dziunycz P., Muhleisen B. et al. IL-31 expression by inflammatory cells is preferentially elevated in atopic dermatitis // *Acta Derm. Venereol.* – 2012. – Vol.92. – P.24–28.
239. Ohmura T., Hayashi T., Satoh Y. et al. Involvement of substance P in scratching behaviour in an atopic dermatitis model // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol.504. – №1–2. – P.113–117.
240. O'Neill J.L., Chan Y.H., Rapp S.R., Yosipovitch G. Differences in itch characteristics between psoriasis and atopic dermatitis patients: results of a web-based questionnaire // *Acta Derm. Venereol.* – 2011. – Vol.91. – №5. – P.537–540.
241. Ostlere L.S., Cowen T., Rustin M.H. Neuropeptides in the skin of patients with atopic dermatitis // *Clin. Exp. Dermatol.* – 1995. – Vol.20. – P.462–467.
242. Otten U., Ehrhard P., Peck R. Nerve growth factor induces growth and differentiation of human B lymphocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1989. – Vol.86. – №24. – P.10059–10063.
243. Ozawa M., Tsuchiyama K., Gomi R. et al. Neuroselective transcutaneous electrical stimulation reveals neuronal sensitization in atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2009. – Vol.60. – №4. – P.609–614.
244. Paller A.S., Lebwohl M., Fleischer A.B. Jr et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2005. – Vol.52. – №5. – P.810–822.
245. Panconesi E, Hautmann G. Psychophysiology of stress in dermatology. The psychobiologic pattern of psychosomatics // *Dermatol. Clin.* – 1996. – Vol.14. – P.399–421.

246. Papoiu A.D., Wang H., Nattkemper L. et al. A study of serum concentrations and dermal levels of NGF in atopic dermatitis and healthy subjects // *Neuropeptides*. – 2011. – Vol.45. – №6. – P.417–422.
247. Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E., Ashcroft D.M. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol.133. – №2. – P.377–385.
248. Park C.W., Lee B.H., Han H.J. et al. Tacrolimus decreases the expression of eotaxin, CCR3, RANTES and interleukin-5 in atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.* – 2005. – Vol.152. – P.1173–1181.
249. Pastore S., Mascia F., Mariani V., Girolomoni G. The epidermal growth factor receptor system in skin repair and inflammation // *J. Invest. Dermatol.* – 2008. – Vol.128 – №6. – P.1365–1374.
250. Patel K.N., Dong X. Itch: cells, molecules, and circuits // *ACS Chem. Neurosci.* – 2011. – Vol.2. – №1. – P.17–25.
251. Patel T., Yosipovitch G. Therapy of pruritus // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2010. – Vol.11. – №10. – P.1673–1682.
252. Paus R., Schmelz M., Bíró T., Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol.116. – №5. – P.1174–1186.
253. Pavlovic S., Daniltchenko M., Tobin D.J., Hagen E., Hunt S.P., Klapp B.F., Campiche R. Further exploring the brain-skin connection: stress worsens dermatitis via substance P-dependent neurogenic inflammation in mice // *J. Invest. Dermatol.* – 2008. – Vol.128. – P.434–446.
254. Pereira U., Boulais N., Lebonvallet N. et al. Mechanisms of the sensory effects of tacrolimus on the skin // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – Vol.163. – №1. – P.70–77.
255. Pergolizzi S., Vaccaro M., Magaudda L. et al. Immunohistochemical study of epidermal nerve fibres in involved and uninvolved psoriatic skin using confocal laser scanning microscopy // *Arch. Dermatol. Res.* – 1998. – Vol.290. – №9. – P.483–489.
256. Peters E.M., Ericson M.E., Hosoi J. et al. Neuropeptide control mechanisms in

- cutaneous biology: physiological and clinical significance // *J. Invest. Dermatol.* – 2006. – Vol.126. – P.1937–1947.
257. Peters E.M., Liezmann C., Klapp B.F., Kruse J. The neuroimmune connection interferes with tissue regeneration and chronic inflammatory disease in the skin // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2012. – Vol.1262. – P.118–126.
258. Phan N.Q., Blome C., Fritz F. et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus // *Acta Derm. Venereol.* – 2012. – Vol.92. – №5. – P.502–507.
259. Picardi A., Lega I., Tarolla E. Suicide risk in skin disorders // *Clin. Dermatol.* – 2013. – Vol.31. – №1. – P.47–56.
260. Pincelli C. Nerve growth factor and keratinocytes: a role in psoriasis // *Eur. J. Dermatol.* – 2000. – Vol.10. – №2. – P.85–90.
261. Pincelli C., Fantini F., Giannetti A. Nerve growth factor and the skin // *Int. J. Dermatol.* – 1994. – Vol.33. – №5. – P.308–312.
262. Pincelli C., Fantini F., Massimi P. et al. Neuropeptides in skin from patients with atopic dermatitis: an immunohistochemical study // *Br. J. Dermatol.* – 1990. – Vol.122. – №6. – P.745–750.
263. Pincelli C., Haake A.R., Benassi L. et al. Autocrine nerve growth factor protects human keratinocytes from apoptosis through its high affinity receptor (TRK): a role for BCL-2 // *J. Invest. Dermatol.* – 1997. – Vol.109. – №6. – P.757–764.
264. Pincelli C, Marconi A. Autocrine nerve growth factor in human keratinocytes // *J. Dermatol. Sci.* – 2000. – Vol.22. – №2. – P.71–79.
265. Pincelli C., Sevigani C., Manfredini R. et al. Expression and function of nerve growth factor and nerve growth factor receptor on cultured keratinocytes // *J. Invest. Dermatol.* – 1994. – Vol.103. – №1. – P.13–28.
266. Pisoni R.L., Wikström B., Elder S.J. et al. Pruritus in haemodialysis patients: international results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns (DOPPS) // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol.21. – №12. – P.3495–3505.
267. Potenzieri C., Udem B.J. Basic mechanisms of itch // *Clin. Exp. Allergy.* –

2012. – Vol.42. – №1. – P.8–19.
268. Prignano F., Ricceri F., Pescitelli L., Lotti T. Itch in psoriasis: epidemiology, clinical aspects and treatment options // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* – 2009. – Vol.2. – P.9–13.
269. Proctor C.J., Tangeman P.J., Ardley H.C. Modelling the role of UCH-L1 on protein aggregation in age-related neurodegeneration // *PLoS One.* – 2010; 5 (10): e13175.
270. Qi Y., Operario D.J., Georas S.N. et al. The acute environment, rather than T cell subset pre-commitment, regulates expression of the human T cell cytokine amphiregulin // *PLoS One.* – 2012. – Vol.7. – №6. – e39072.
271. Qi Y., Operario D.J., Oberholzer C.M. et al. Human basophils express amphiregulin in response to T cell-derived IL-3 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol.126. – №6. – P.1260–1266.
272. Quartara L., Altamura M. Tachykinin receptors antagonists: from research to clinic // *Curr. Drug Targets.* – 2006. – Vol.7. – №8. – P.975–992.
273. Raap U., Kapp A. Neuroimmunological findings in allergic skin diseases // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol.5. – P.419–424.
274. Raap U., Werfel T., Goltz C. et al. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with disease severity in the intrinsic type of atopic dermatitis // *Allergy.* – 2006. – Vol.61. – №12. – P.1416–1418.
275. Raychaudhuri S.P., Jiang W.Y., Raychaudhuri S.K. Revisiting the Koebner phenomenon: role of NGF and its receptor system in the pathogenesis of psoriasis // *Am. J. Pathol.* – 2008. – Vol.172. – №4. – P.961–971.
276. Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K. Role of NGF and neurogenic inflammation in the pathogenesis of psoriasis // *Prog. Brain Res.* – 2004. – Vol.146. – P.433–437.
277. Raychaudhuri S.P., Sanyal M., Weltman H. et al. K252a, a High-Affinity Nerve Growth Factor Receptor Blocker, Improves Psoriasis: An in vivo study using the severe combined immunodeficient mouse–human skin model // *J. Invest. Dermatol.* – 2004. – Vol.122. – №812–819.

278. Reddy V.B., Iuga A.O., Shimada S.G. et al. Cowhage-evoked itch is mediated by a novel cysteine protease: a ligand of protease-activated receptors // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol.28. – №17. – P.4331–4335.
279. Reich A., Heisig M., Phan N.Q. et al. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus // *Acta Derm. Venereol.* – 2012. – Vol.92. – P.497–501.
280. Reich A., Hrechorow E., Szepietowski J.C. Negative influence of itching on psoriatic patients' well-being // *Acta Dermatol. Venereol.* – 2007. – Vol.87. – №5. – P.478–479.
281. Reich A., Orda A., Wiśnicka B., Szepietowski J.C. Plasma concentration of selected neuropeptides in patients suffering from psoriasis // *Exp. Dermatol.* – 2007. – Vol.16. – №5. – P.421–428.
282. Reich A., Orda A., Wiśnicka B., Szepietowski J.C. Plasma neuropeptides and perception of pruritus in psoriasis // *Acta Dermatol. Venereol.* – 2007. – Vol.87. – №4. – P.299–304.
283. Reich A., Szepietowski J.C. Mediators of pruritus in psoriasis // *Mediators Inflamm.* – 2007. – Vol.2007. – Art. ID64727.
284. Reich A., Szepietowski J.C., Wiśnicka B., Pacan P. Does stress influence itching in psoriatic patients? // *Dermatol. Psychosomat.* – 2003. – Vol.4. – №3. – P.151–155.
285. Reitamo S., Van Leent E.J., Ho V. et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol.109. – №3. – P.539–546.
286. Reynolds N.J., Al-Daraji W.I. Calcineurin-inhibitors and sirolimus: mechanisms of action and application in dermatology // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2002. – Vol.27. – P.555–561.
287. Ring J., Alomar A., Bieber T. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2012. – Vol.26. – P.1045–1060.

288. Ring J., Alomar A., Bieber T. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2012. – Vol.26. – №9. – P.1176–1193.
289. Roggenkamp D., Falkner S., Stäb F. et al. Atopic keratinocytes induce increased neurite outgrowth in a coculture model of porcine dorsal root ganglia neurons and human skin cells // *J. Invest. Dermatol.* – 2012. – Vol.132. – №7. – P.1892–1900.
290. Roggenkamp D., Köpnick S., Stäb F. et al. Epidermal nerve fibers modulate keratinocyte growth via neuropeptide signaling in an innervated skin model // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol.133. – №6. – P.1620–1628.
291. Roosterman D., Goerge T., Schneider S.W. et al. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol.86. – №4. – P.1309–1379.
292. Rukwied R., Lischetzki G., McGlone F. et al. Mast cell mediators other than histamine induce pruritus in atopic dermatitis patients: a dermal microdialysis study // *Br. J. Dermatol.* – 2000. – Vol.142. – №6. – P.1114–1120.
293. Rukwied R.R., Main M., Weinkauff B., Schmelz M. NGF sensitizes nociceptors for cowhage- but not histamine-induced itch in human skin // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol.133. – №1. – P.268–270.
294. Russo P.A., Ilchef R., Cooper A.J. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review // *Australas. J. Dermatol.* – 2004. – Vol.45. – №3. – P.155–159. quiz 160–161.
295. Ryan C., Korman N.J., Gelfand J.M. et al. Research gaps in psoriasis: opportunities for future studies // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2014. – Vol.70. – №1. – P.146–167.
296. Sakurai M., Ayukawa K., Setsuie R. et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 regulates the morphology of neural progenitor cells and modulates their differentiation // *J. Cell. Sci.* – 2006. – Vol.119. – Pt1. – P.162–171.
297. Salomon J., Baran E. The role of selected neuropeptides in pathogenesis of atopic dermatitis // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2008. – Vol.22. – P.223–228.
298. Sampogna F., Tabolli S., Abeni D. IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences (IMPROVE) investigators. Living with psoriasis: prevalence of

- shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life // *Acta Derm. Venereol.* – 2012. – Vol.92. – №3. – P.299–303.
299. Saraceno R., Kleyen C.E., Terenghi G. et al. The role of neuropeptides in psoriasis // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol.155. – P.876–882.
300. Sawada J., Itakura A., Tanaka A. et al. Nerve growth factor functions as a chemoattractant for mast cells through both mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathways // *Blood.* –2000. – Vol.95. – №6. – P.2052–2058.
301. Schmid-Ott G. Future trends in psychodermatological psoriasis research: somatopsychic or psychosomatic focus? // *Dermatol. Psychosom.* – 2003. – Vol.4. – №3. – P.129–130.
302. Schmid-Ott G., Künsebeck H.W., Jäger B. et al. Significance of the stigmatization experience of psoriasis patients: a 1-year follow-up of the illness and its psychosocial consequences in men and women // *Acta Derm. Venereol.* – 2005. – Vol.85. – №1. – P.27–32.
303. Schmid-Ott G., Schallmayer S., Calliess I.T. Quality of life in patients with psoriasis and psoriasis arthritis with a special focus on stigmatization experience // *Clin. Dermatol.* – 2007. – Vol.25. – №6. – P.547–554.
304. Scholzen T.E., Steinhoff M., Sindrilaru A. et al. Cutaneous allergic contact dermatitis responses are diminished in mice deficient in neurokinin 1 receptors and augmented by neurokinin 2 receptor blockage // *FASEB J.* – 2004. – Vol.18. – №9. – P.1007–1009.
305. Schulte-Herbrüggen O., Fölster-Holst R., von Elstermann M. et al., Clinical relevance of nerve growth factor serum levels in patients with atopic dermatitis and psoriasis // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2007. – Vol.144. – P.211–216.
306. Setsuie R., Wada K. The functions of UCH-L1 and its relation to neurodegenerative diseases // *Neurochem. Int.* – 2007. – Vol.51. – №2-4. – P.105–111.
307. Sharma S., Bassi R., Singh A. A comparative study of depression and anxiety in psoriasis and other chronic skin diseases // *J. Pakistan Assoc. Dermatologists.* –

2011. – Vol.21. – №4. – P.235–240.
308. Shepherd A.J., Beresford L.J., Bell E.B. et al. Mobilisation of specific T cells from lymph nodes in contact sensitivity requires substance P // *J. Neuroimmunol.* – 2005. – Vol.164. – №1–2. – P.115–123.
309. Shepherd A.J., Downing J.E., Miyan J.A. Without nerves, immunology remains incomplete – in vivo veritas // *Immunology.* – 2005. – Vol.116. – P.145–163.
310. Simon D., Vassina E., Yousefi S. et al. Reduced dermal infiltration of cytokine-expressing inflammatory cells in atopic dermatitis after short-term topical tacrolimus treatment // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol.114. – P.887–895.
311. Simone D.A., Alreja M., LaMotte R.H. Psychophysical studies of the itch sensation and itchy skin ("alloknesis") produced by intracutaneous injection of histamine // *Somatosens. Mot. Res.* – 1991. – Vol.8. – №3. – P.271–279.
312. Sin A.Z., Roche E.M., Togias A. et al. Nerve growth factor or IL-3 induces more IL-13 production from basophils of allergic subjects than from basophils of nonallergic subjects // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol.108. – №3. – P.387–393.
313. Sisto M., Lisi S., Lofrumento D.D. et al. Expression of pro-inflammatory TACE-TNF- α -amphiregulin axis in Sjögren's syndrome salivary glands // *Histochem. Cell. Biol.* – 2010. – Vol.134. – №4. – P.345–353.
314. Solomon A., Aloe L., Pe'er J. et al. Nerve growth factor is preformed in and activates human peripheral blood eosinophils // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1998. – Vol.102. – №3. – P.454–460.
315. Sonkoly E., Muller A., Lauerma A.I. et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol.117. – P.411–417.
316. Springer J., Geppetti P., Fischer A., Groneberg D.A. Calcitonin gene-related peptide as inflammatory mediator // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol.16. – №3. – P.121–130.
317. Ständer S., Augustin M., Reich A. et al. Pruritus assessment in clinical trials:

- consensus recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) special interest group scoring itch in clinical trials // *Acta Derm. Venereol.* – 2013. – Vol.93. – P.509–514.
318. Ständer S., Luger T. Antipruritische Wirkung von Pimecrolimus und Tacrolimus // *Hautarzt.* – 2003. – Vol.54. – P.413–417.
319. Ständer S., Siepmann D., Herrgott I. et al. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy // *PloS One.* – 2010. – 5 (6): e10968.
320. Ständer S., Weisshaar E., Luger T.A. Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment // *Exp. Dermatol.* – 2008. – Vol.17. – №3. – P.161–169.
321. Ständer S., Weisshaar E., Mettang T. et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch // *Acta Derm. Venereol.* – 2007. – Vol.87. – №4. – P.291–294.
322. Staniek V., Doutremepuich J., Schmitt D. et al. Expression of substance P receptors in normal and psoriatic skin // *Pathobiology.* – 1999. – Vol.67. – №1. – P.51–54.
323. Stanisz A.M., Befus D., Bienenstock J. Differential effects of vasoactive intestinal peptide, substance P, and somatostatin on immunoglobulin synthesis and proliferations by lymphocytes from Peyer's patches, mesenteric lymph nodes, and spleen // *J. Immunol.* – 1986. – Vol.136. – P.152–156.
324. Stead R.H., Tomioka M., Quinonez G. et al. Intestinal mucosal mast cells in normal and nematode-infected rat intestines are in intimate contact with peptidergic nerves // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1987. – Vol.84. – №9. – P.2975–2979.
325. Steinhoff M., Neisius U., Ikoma A. et al. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol.23. – №15 – P.6176–6180.
326. Steinhoff M., Ständer S., Seeliger S. et al. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation // *Arch. Dermatol.* – 2003. – Vol.139. – №11. – P.1479–1488.

327. Steinhoff M., Vergnolle N., Young S.H. et al. Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism // *Nat. Med.* – 2000. – Vol.6. – №2. – P.151–158.
328. Stoll S.W., Johnson J.L., Bhasin A. et al. Metalloproteinase-mediated, context-dependent function of amphiregulin and HB-EGF in human keratinocytes and skin // *J. Invest. Dermatol.* – 2010. – Vol.130. – №1. – P.295–304.
329. Stoll S.W., Johnson J.L., Li Y. et al. Amphiregulin carboxy-terminal domain is required for autocrine keratinocyte growth // *J. Invest. Dermatol.* – 2010. – Vol.130. – №8. – P.2031–2040.
330. Suarez-Farinas M., Ungar B., Correa da Rosa J. et al. RNA sequencing atopic dermatitis transcriptome profiling provides insights into novel disease mechanisms with potential therapeutic implications // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol.135. – №5. – P.1218–1227.
331. Sugiura H., Omoto M., Hirota Y. et al. Density and fine structure of peripheral nerves in various skin lesions of atopic dermatitis // *Arch. Dermatol. Res.* – 1997. – Vol.289. – P.125–131.
332. Sun Y.G., Zhao Z.Q., Meng X.L. et al. Cellular basis of itch sensation // *Science.* – 2009. – Vol.325. – №5947. – P.1531–1534.
333. Susaki Y., Shimizu S., Katakura K. et al. Functional properties of murine macrophages promoted by nerve growth factor // *Blood.* – 1996. – Vol.88. – №12. – P.4630–4637.
334. Suzuki K., Kumanogoh A., Kikutani H. Semaphorins and their receptors in immune cell interactions // *Nat. Immunol.* – 2008. – Vol.9. – №1. – P.17–23.
335. Swindell W.R., Johnston A., Voorhees J.J. et al. RNA sequencing atopic dermatitis transcriptome profiling provides insights into novel disease mechanisms with potential therapeutic implications // *BMC Genomics.* – 2013. – Vol.14. – 527.
336. Szepietowski J.C., Reich A., Wiśnicka B. Itching in patients suffering from psoriasis // *Acta Dermatovenerol. Croat.* – 2002. – Vol.10. – №4. – P.221–226.
337. Takahashi K., Nakanishi S., Imamura S. Direct effects of cutaneous

- neuropeptides on adenylyl cyclase activity and proliferation in a keratinocyte cell line: stimulation of cyclic AMP formation by CGRP and VIP/PHM, and inhibition by NPY through G protein-coupled receptors // *J. Invest. Dermatol.* – 1993. – Vol.101. – №5. – P.646–651.
338. Takahashi H., Tsuji H., Hashimoto Y. et al. Cell proliferation and cytokine induction by TNF-alpha of psoriatic keratinocytes are different from normal keratinocytes in vitro // *Indian J. Dermatol.* – 2009. – Vol.54. – №3. – P.237–239.
339. Takano N., Arai I., Kurachi M. Analysis of the spontaneous scratching behavior by NC/Nga mice: a possible approach to evaluate antipruritics for subjects with atopic dermatitis // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol.471. – №3. – P.223–228.
340. Takano N., Sakurai T., Kurachi M. Effects of anti-nerve growth factor antibody on symptoms in the NC/Nga mouse, an atopic dermatitis model // *J. Pharmacol. Sci.* – 2005. – Vol.99. – №3. – P.277–286.
341. Takaoka K., Shirai Y., Saito N. Inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha enhances nerve growth factor production in human keratinocytes, HaCaT cells // *J. Pharmacol. Sci.* – 2009. – Vol.111. – №4. – P.381–391.
342. Tanaka A., Matsuda H. Expression of nerve growth factor in itchy skins of atopic NC/NgaTnd mice // *J. Vet. Med. Sci.* – 2005. – Vol.67. – №9 – P.915–919.
343. Taneda K., Tominaga M., Negi O. et al. Evaluation of epidermal nerve density and opioid receptor levels in psoriatic itch // *Br. J. Dermatol.* – 2011. – Vol.165. – №2. – P.277–284.
344. Tausk F., Elenkov I., Moynihan J. Psychoneuroimmunology // *Dermatol. Ther.* – 2008. – Vol.21. – P.22–31.
345. Tessari G., Dalle Vedove C., Loschiavo C. The impact of pruritus on the quality of life of patients undergoing dialysis: a single centre cohort study // *J. Nephrol.* – 2009. – Vol.22. – №2. – P.241–248.
346. Tey H.L., Yosipovitch G. Targeted treatment of pruritus: a look into the future // *Br. J. Dermatol.* – 2011. – Vol.165. – №1. – P.5–17.
347. Thorpe L.W., Perez-Polo J.R. The influence of nerve growth factor on the in vitro proliferative response of rat spleen lymphocytes // *J. Neurosci. Res.* – 1987. –

- Vol.18. – №1. – P.134–139.
348. Thorpe L.W., Werrbach-Perez K., Perez-Polo J.R. Effects of nerve growth factor on the expression of interleukin-2 receptors on cultured human lymphocytes // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1987. – Vol.496. – P.310–311.
349. Tobin D., Nabarro G., Baart de la Faille H. et al. Increased number of immunoreactive nerve fibers in atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1992. – Vol.90. – P.613–622.
350. Tominaga M., Ogawa H., Takamori K. Decreased production of semaphorin 3A in the lesional skin of atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.* – 2008. – Vol.158. – P.842–844.
351. Tominaga M., Ogawa H., Takamori K. Histological characterization of cutaneous nerve fibers containing gastrin-releasing peptide in NC/Nga mice: an atopic dermatitis model // *J Invest Dermatol.* – 2009. – Vol.129. – №12. – P.2901–2905.
352. Tominaga M., Ozawa S., Ogawa H., Takamori K. A hypothetical mechanism of intraepidermal neurite formation in NC/Nga mice with atopic dermatitis // *J. Dermatol. Sci.* – 2007. – Vol.46. – P.199–210.
353. Tominaga M., Ozawa S., Tengara S. et al. Intraepidermal nerve fibers increase in dry skin of acetone-treated mice. *J Dermatol Sci* 2007; 48 (2): 103–111.
354. Tominaga M., Takamori K. An update on peripheral mechanisms and treatments of itch // *Biol. Pharm. Bull.* – 2013. – Vol.36. – №8. – P.1241–1247.
355. 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. – Vol.55. – P.40–46.
356. Torcia M., Bracci-Laudiero L., Lucibello M. et al. Nerve growth factor is an autocrine survival factor for memory B lymphocytes // *Cell.* – 1996. – Vol.85. – №3. – P.345–356.
357. Tordjman R., Lepelletier Y., Lemarchandel V. et al. A neuronal receptor, neuropilin-1, is essential for the initiation of the primary immune response // *Nat. Immunol.* – 2002. – Vol.3. – №5. – P.477–482.
358. Toyoda M., Nakamura M., Makino T. et al. Nerve growth factor and substance P

- are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.* – 2002. – Vol.147. – P.71–79.
359. Trautmann A., Akdis M., Kleemann D. et al. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol.106. – P.25–35.
360. Tron V.A., Coughlin M.D., Jang D.E. et al. Expression and modulation of nerve growth factor in murine keratinocytes (PAM 212) // *J. Clin. Invest.* – 1990. – Vol.85. – №4. – P.1085–1089.
361. Truzzi F., Marconi A., Pincelli C. Neurotrophins in healthy and diseased skin. *Dermatoendocrinol.* 2011; 3 (1): 32–36.
362. Tsuda T., Switzer J., Bienenstock J., Denburg J.A. Interactions of hemopoietic cytokines on differentiation of HL-60 cells. Nerve growth factor is a basophilic lineage-specific co-factor // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* – 1990. – Vol.91. – №1. – P.15–21.
363. Tsuda T., Wong D., Dolovich J. et al. Synergistic effects of nerve growth factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on human basophilic cell differentiation // *Blood.* – 1991. – Vol.77. – №5. – P.971–979.
364. Turrini P., Gaetano C., Antonelli A. et al. Nerve growth factor induces angiogenic activity in a mouse model of hindlimb ischemia // *Neurosci. Lett.* – 2002. – Vol.323. – №2. – P.109–112.
365. Urashima R., Mihara M. Cutaneous nerves in atopic dermatitis. A histological, immunohistochemical and electron microscopic study // *Virchows Arch.* – 1998. – Vol.462. – P.363–370.
366. van Laarhoven A.I., Kraaimaat F.W., Wilder-Smith O.H. et al. Sensitivity to itch and pain in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis // *Exp. Dermatol.* – 2013. – Vol.22. – №8. – P.530–534.
367. van Os-Medendorp H., Appelman-Noordermeer S., Bruijnzeel-Koomen C., de Bruin-Weller M. Sick leave and factors influencing sick leave in adult patients with atopic dermatitis: a cross-sectional study // *J. Clin. Med.* – 2015. – Vol.4. – №4. – P.535–547.

368. Vardy D., Besser A., Amir M. et al. Experiences of stigmatization play a role in mediating the impact of disease severity on quality of life in psoriasis patients // *Br. J. Dermatol.* – 2002. – Vol.147. – №4. – P.736–742.
369. Vega J.A., Garcia-Suarez O., Hannestad J. et al. Neurotrophins and the immune system // *J. Anat.* – 2003. – Vol.203. – №1. – P.1–19.
370. Vincenzi B., Fratto M.E., Santini D., Tonini G. Aprepitant against pruritus in patients with solid tumours. *Support Care Cancer* // 2010. – Vol.18. – №9. – P.1229–1230.
371. Walker C.S., Conner A.C., Poyner D.R., Hay D.L. Regulation of signal transduction by calcitonin gene-related peptide receptors // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2010. – Vol.31. – №10. – P.476–483.
372. Wallengren J. Vasoactive peptides in the skin // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* – 1997. – Vol.2. – №1. – P.49–55.
373. Wallengren J. Neuroanatomy and neurophysiology of itch // *Dermatol. Ther.* – 2005. – Vol.18. – №4. – P.292–303.
374. Wallengren J., Sundler F. Phototherapy reduces the number of epidermal and CGRP-positive dermal nerve fibres // *Acta Derm. Venereol.* – 2004. – Vol.84. – №2. – P.111–115.
375. Wang I.J., Hsieh W.S., Guo Y.L. et al. Neuro-mediators as predictors of paediatric atopic dermatitis // *Clin. Exp. Allergy.* – 2008. – Vol.38. – P.1302–1308.
376. Warschburger P., Buchholz H.T., Petermann F. Psychological adjustment in parents of young children with atopic dermatitis: which factors predict parental quality of life? // *Br. J. Dermatol.* – 2004. – Vol.150. – P.304–306.
377. Weidner C., Klede M., Rukwied R. et al. Acute effects of substance P and calcitonin gene-related peptide in human skin – a microdialysis study // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – Vol.115. – №6. – P.1015–1020.
378. Weisshaar E., Diepgen T.L., Bruckner T. et al. Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): correlations with quality of life, coping behavior and SCORAD severity in 823 children // *Acta Derm.*

- Venereol. – 2008. – Vol.88. – №3. – P.234–239.
379. Weisshaar E., Schaefer A., Scheidt R.R. et al. Pruritus as a leading symptom: clinical characteristics and quality of life in German and Ugandan patients // *J. Invest. Dermatol.* – 2006. – Vol.126. – №3. – P.584–590.
380. Weisshaar E., Szepietowski J.C., Darsow U. et al. European guideline on chronic pruritus // *Acta Derm. Venereol.* – 2012. – Vol.92. – №5. – P.563–581.
381. Welker P., Grabbe J., Gibbs B. Nerve growth factor-beta induces mast-cell marker expression during in vitro culture of human umbilical cord blood cells // *Immunology.* – 2000. – Vol.99. – №3. – P.418–426.
382. Werfel T., Morita A., Grewe M. et al. Allergen specificity of skin-infiltrating T cells is not restricted to a type-2 cytokine pattern in chronic skin lesions of atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* – 1996. – Vol.107. – №6. – P.871–876.
383. Wilkinson K.D. Roles of ubiquitinylation in proteolysis and cellular regulation // *Annu. Rev. Nutr.* – 1995. – Vol.15. – P.161–189.
384. Wilkinson K.D., Lee K.M., Deshpande S. et al. The neuron-specific protein PGP 9.5 is a ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase // *Science.* – 1989. – Vol.246. – №4930. – P.670–673.
385. Wiśnicka B., Szepietowski J.C., Reich A., Orda A. Histamine, substance P and calcitonin gene-related peptide plasma concentration and pruritus in patients suffering from psoriasis // *Dermatol. Psychosomat.* – 2004. – Vol.5. – №2. – P.73–78.
386. Xing L., Guo J., Wang X. Induction and expression of beta-calcitonin gene-related peptide in rat T lymphocytes and its significance // *J. Immunol.* 2000. – Vol.165. – №8. – P.4359–4366.
387. Yaar M., Grossman K., Eller M. et al. Evidence for nerve growth factor-mediated paracrine effects in human epidermis // *J. Cell. Biol.* – 1991. – Vol.115. – №3. – P.821–828.
388. Yamaguchi J, Aihara M, Kobayashi Y, Kambara T, Ikezawa Z. Quantitative analysis of nerve growth factor (NGF) in the atopic dermatitis and psoriasis horny layer and effect of treatment on NGF in atopic dermatitis // *J. Dermatol. Sci.* –

2009. – Vol.53. – P.48–54.
389. Yamaguchi J., Nakamura F., Aihara M. et al. Semaphorin3A alleviates skin lesions and scratching behavior in NC/Nga mice, an atopic dermatitis model // *J. Invest. Dermatol.* – 2008. – Vol.128. – №12. – P.2842–2849.
390. Yamane S., Ishida S., Hanamoto Y. et al. Proinflammatory role of amphiregulin, an epidermal growth factor family member whose expression is augmented in rheumatoid arthritis patients // *J. Inflamm. (Lond).* – 2008. – Vol.5. – №5.
391. Yosipovitch G., Goon A., Wee J. et al. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis // *Br. J. Dermatol.* – 2000. – Vol.143. – №5. – P.969–973.
392. Zaiss D.M., Yang L., Shah P.R. et al. Amphiregulin, a TH2 cytokine enhancing resistance to nematodes // *Science.* – 2006. – Vol.314. – №5806. – P.1746.
393. Zegarska B., Lelińska A., Tyrakowski T. Clinical and experimental aspects of cutaneous neurogenic inflammation // *Pharmacol. Rep.* – 2006. – Vol.58. – P.13–21.