

Таким образом, у наблюдаемых нами больных возникновение токсической формы БП Левера было обусловлено, в первом случае, длительным приемом L-тироксина, во втором, – применением раствора календулы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Теплюк Н.П. Буллезный пемфигоид Левера. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2007; 1: 43–9.
2. Иванов О.Л., Курдина М.И., Макаренко Л.А., Теплюк Н.П. Случай ятрогенной формы буллезного пемфигоида Левера. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2011; 3: 37–9.
3. Махнева Н.В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты в ранней диагностике и лечении аутоиммунных буллезных дерматозов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.
4. Чистякова И.А., Исавева Д.Р. Буллезный пемфигоид Левера, особенности диагностики и терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2008; 4: 63–72.

5. Иванов О.Л., ред. *Кожные и венерические болезни*: Справочник. М.: Медицина; 2004: 194–5.

Поступила 30.09.14

REFERENCES

1. Teplyuk N.P. Bullous pemphigoid of the Lever. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2007; 1: 43–9. (in Russian)
2. Ivanov O.L., Kurdina M.I., Makarenko L.A., Teplyuk N.P. A case of iatrogenic forms of bullous pemphigoid of the Lever. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2011; 3: 37–9. (in Russian)
3. Mahneva N.V. *Clinical-morphological and immunological aspects in the early diagnosis and treatment of autoimmune bullous dermatoses*. Dis. Moscow; 2009. (in Russian)
4. Chistyakova I.A., Isaveva D.R. Bullous pemphigoid of the Lever, the peculiarities of diagnosis and therapy. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2008; 4: 63–72. (in Russian)
5. Ivanov O.L., ed. *Skin and venereal diseases*: Guide. Moscow: Meditsina; 2004: 194–5. (in Russian)

Received 30.09.14

© ЖИЛОВА М.Б., ВОЛНУХИН В.А., 2014

УДК 615.831.4.03:616.517].015.4

Фототерапия псориаза: основные механизмы действия

Жилова М.Б., Волнухин В.А.

ФГБУ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России, 107076, Москва, Россия

Представлен обзор данных литературы, посвященных изучению механизмов действия средневолновой ультрафиолетовой терапии и ПУВА-терапии псориаза. Согласно современным представлениям, лечебный эффект фототерапии опосредован сочетанием нескольких механизмов действия: нарушением репликации ДНК и клеточного цикла, генерацией активных форм кислорода, стимуляцией апоптоза Т-лимфоцитов, дендритных клеток и кератиноцитов, модуляцией синтеза цитокинов и их рецепторов в коже. Описанные эффекты обуславливают иммуносупрессивное, противовоспалительное и антипролиферативное действие фототерапии.

Ключевые слова: псориаз; UVB-терапия; узкополосная фототерапия 311 нм; ПУВА-терапия; механизмы действия.

PHOTOTHERAPY FOR PSORIASIS: BASIC MECHANISMS OF ACTION

Zhilova M.B., Volnukhin V.A.

State Center of Dermato-Venereology and Cosmetology, 107076, Moscow, Russia

A review of published data on the mechanisms of action of medium-wave UV therapy and PUVA therapy for psoriasis is presented. The therapeutic effect of phototherapy is mediated by a combination of several mechanisms of action: impairment of DNA replication and cell cycle, generation of active oxygen species, stimulation of apoptosis of T-lymphocytes, dendritic cells, and keratinocytes, modulation of synthesis of cytokines and their receptors in the skin. These effects explain the immunosuppressive, anti-inflammatory, and antiproliferative effects of phototherapy.

Key words: psoriasis; UVB therapy; narrow-band 311 nm phototherapy; PUVA therapy; mechanisms of action.

Сведения об авторах:

Жилова Марьяна Борисовна, кандидат мед. наук (zhilova@cnikvi.ru); Волнухин Владимир Анатольевич, доктор мед. наук, профессор (volnukhin@cnikvi.ru).

Corresponding author:

Volnukhin Vladimir, MD, PhD, DSc, prof. (volnukhin@cnikvi.ru).

Псориаз является хроническим воспалительным заболеванием мультифакториальной природы с преимущественным поражением кожи, характеризующимся гиперпролиферацией эпидермальных клеток и воспалительной реакцией в дерме, обусловленной инфильтрацией кожи активированными Т-лимфоцитами и повышенным синтезом провоспалительных цитокинов.

Распространенность псориаза у взрослого населения варьирует в различных странах от 0,91 до 8,5% [1]. В Российской Федерации в 2013 г. распространенность псориаза составила 247,2 случая на 100 000 взрослого населения [2].

Среди средств базисного лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза значительное место отводится методам фототерапии. В настоящее время псориаз является самым частым показанием к назначению фототерапии. В мировой практике наиболее широкое распространение получили методы широкополосной средневолновой ультрафиолетовой (УФ) терапии с длиной волны 280–320 нм (широкополосной УФВ-терапии), узкополосной средневолновой УФ-терапии (узкополосной фототерапии 311 нм) и ПУВА-терапии (сочетанного применения длинноволнового УФ-излучения с длиной волны 320–400 нм и фотосенсибилизаторов из группы фурукумаринов).

Перечисленные методы лечения относительно недороги и обладают высокой эффективностью. Так, например, ПУВА-терапия позволяет достичь ремиссии у 70–90% больных псориазом [3].

Эффективность фототерапии подтверждена многочисленными исследованиями. В то же время механизмы действия, лежащие в основе биологических и лечебных эффектов фототерапии, окончательно не выяснены.

В настоящем обзоре обобщены современные данные литературы, посвященные изучению механизмов действия средневолновой УФ-терапии и ПУВА-терапии псориаза.

Механизмы действия УФВ-терапии

В литературе описано несколько механизмов действия, с помощью которых энергия средневолнового УФ-излучения трансформируется в биологические эффекты. Фотохимические реакции, развивающиеся в коже под действием УФВ-излучения, приводят к нарушению репликации ДНК, активации программированной клеточной гибели клеток, изменению процессов клеточной адгезии и состояния мембранных рецепторов, модификации внутри- и межклеточных сигнальных механизмов, в результате чего на клеточном и тканевом уровнях формируются основные фотобиологические эффекты УФВ-терапии, к которым относятся УФ-индуцированная иммуносупрессия, подавление воспалительных реакций и пролиферации клеток.

УФВ-излучение воздействует на различные хромофоры кожи: ДНК, РНК, уроканиновую кислоту, а также белки и липиды клеточных мембран. Основным хромофором, участвующим в реализации биологических эффектов УФВ-терапии, является ДНК.

Поглощение УФВ нуклеотидами ДНК приводит к формированию двух основных типов фотохимических реакций: образованию циклобутан-пиримидиновых димеров и (6–4) пиримидин-пиримидон фотопродуктов. Образование большинства фотохимических продуктов сопровождается развитием $C \rightarrow T$ и $CC \rightarrow TT$ мутаций в пиримидиновых последовательностях ДНК. Эти фотопродукты вызывают торможение митозов и нарушают клеточный цикл [4, 5]. УФВ-свет, помимо действия на ДНК, может влиять на экстрануклеарные компоненты клетки, регулируя состояние мембранных рецепторов, сигнальных путей и транскрипционной активности [6, 7].

Важным хромофором УФВ-излучения является уроканиновая кислота. Транс-форма уроканиновой кислоты обычно обнаруживается в роговом слое кожи. Под действием УФ-облучения развивается изомеризация транс-формы уроканиновой кислоты в цис-форму. Установлено, что цис-уроканиновая кислота обладает иммуносупрессивными свойствами [8], которые опосредуются связыванием ее с серотониновыми 5HT-2A рецепторами [9]. Согласно исследованиям L. Skov и соавт. [10], облучение УФВ-светом кожи здоровых добровольцев с разовой дозой, равной 3 минимальным эритемным дозам, значительно увеличивало содержание цис-уроканиновой кислоты в отделяемом, полученном из скарификатов кожи. P. McLoone и соавт. [11] показали, что наибольшей способностью стимулировать в коже человека фотоизомеризацию транс-уроканиновой кислоты в цис-форму обладает УФВ-излучение с длиной волны 280–310 нм, тогда как излучение с длиной волны 340 нм стимулирует ее в меньшей степени.

Супрессию иммунных реакций в коже УФВ-излучение оказывает как путем прямого влияния на клетки кожи (лимфоциты, дендритные и тучные клетки, фибробласты и др.), так и посредством воздействия на различные сигнальные молекулы (цитокины, молекулы адгезии и др.). Под действием УФ-излучения в коже развивается ряд фотобиологических процессов, приводящих к подавлению различных иммунных реакций, в том числе контактной гиперчувствительности и гиперчувствительности замедленного типа [12]. По данным D. Damian и соавт. [13], максимальная супрессия иммунных реакций в коже человека наблюдается при облучении средневолновым светом с длиной волны 300 нм и длинноволновым УФВ-светом с длиной волны 370 нм.

Ключевой механизм иммуносупрессивного действия фототерапии связан с селективной элиминацией активированных Т-клеток [14], мигрирующих в кожу в результате развития различных иммунопатологических процессов. Элиминация Т-клеток под действием УФВ-света происходит за счет апоптоза – запрограммированной гибели клеток. Индуцируя апоптоз Т-лимфоцитов, УФВ-излучение вызывает уменьшение их количества в коже [15–17]. Апоптоз клеток реализуется различными путями. Одним из механизмов УФВ-индуцированного апоптоза является образование пиримидиновых димеров, сопровождающееся активацией белка p53. Другим механизмом является активация рецепторов CD95 [18, 19].

В ряде исследований [20–22] показана способность УФВ-терапии уменьшать количество клеток Лангерганса в коже, и ингибировать, таким образом, презентацию антигенов [23].

Псориаз относят к Th1/Th17-опосредованным воспалительным заболеваниям, обусловленным чрезмерной экспрессией Th1- и Th17-ассоциированных цитокинов, что приводит к повышенной пролиферации кератиноцитов и воспалительной реакции в дерме [24]. Воздействие УФВ-излучением с длиной волны 311 нм эффективно подавляет в коже больных псориазом экспрессию Th1/Th17-цитокинов, вызывая снижение содержания IL-12, IL-17, IL-20, IL-22 в псориазных бляшках [25], а также значительно уменьшает экспрессию IFN γ и его индукторов: IL-12, IL-18 и IL-23 [26].

Кроме того, УФВ-излучение способно стимулировать синтез кератиноцитами IL-10, обладающего противовоспалительной активностью. Так, M. Grewe и соавт. [27] в исследованиях на культуре кератиноцитов человека выявили способность УФВ-излучения дозозависимо увеличивать экспрессию мРНК и секрецию белка IL-10, оказывающего супрессивное действие на синтез ИФН γ . По данным K. Asadullah и соавт. [28], подкожное введение больным псориазом рекомбинантного IL-10 в очаги поражения приводило к увеличению экспрессии Th2-цитокинов (IL-4, IL-5 и IL-10) и снижению уровня Th1-цитокинов (IL-12, TNF α). Последующие исследования подтвердили способность узкополосной фототерапии 311 нм повышать содержание IL-10 в эпидермисе и дерме больных псориазом [29].

Одним из звеньев патогенеза псориаза является повышенная экспрессия на кератиноцитах молекул межклеточной адгезии ICAM-1, в результате которой увеличивается секреция кератиноцитами провоспалительных цитокинов, включая IFN γ , TNF β и TNF α . Показана способность УФВ-света активно подавлять экспрессию кератиноцитами молекул межклеточной адгезии ICAM-1, участвующих в процессах активации лимфоцитов и их аккумуляции в коже [30, 31].

Важным свойством фототерапии является ее способность ремоделировать эпидермис в коже больных псориазом, нормализуя дифференцировку кератиноцитов и уменьшая избыточную пролиферацию эпидермальных клеток [32, 33]. Антипролиферативное действие УФВ-терапии обусловлено ингибированием в кератиноцитах синтеза ДНК с последующим подавлением митозов и их апоптозом. Так, B. DeSilva и соавт. [22] после 12 сеансов облучения непораженной кожи больных псориазом УФВ-светом с длиной волны 311 нм выявили 3-кратное увеличение экспрессии белка p53 на кератиноцитах и 12-кратное увеличение количества кератиноцитов в стадии апоптоза.

Механизмы действия ПУВА-терапии

ПУВА-терапия обладает рядом важных фотобиологических механизмов действия, среди которых основное значение имеют образование моно- и бифункциональных аддуктов в ДНК, генерация активных

форм кислорода, повреждение клеточных мембран, индукция апоптоза Т-лимфоцитов и кератиноцитов, уменьшение функции антигенпрезентирующих клеток и экспрессии рецепторов кожного хоуминга, угнетение продукции хемокинов, цитокинов и других сигнальных молекул.

Одним из ключевых механизмов действия ПУВА-терапии является ковалентное фотоприсоединение фурукумариновых фотосенсибилизаторов к пиримидиновым основаниям ДНК. Фурукумарины могут встраиваться между основаниями ДНК даже без облучения кожи УФ-светом. Однако такое встраивание фотосенсибилизатора не вызывает каких-либо значимых биологических эффектов. Поглощение кванта УФА-света фотосенсибилизатором приводит к формированию неустойчивых комплексов 3,4- или 4',5'-циклобутановых моноаддуктов с пиримидиновыми основаниями нативной ДНК. При поглощении 4',5'-моноаддуктами второго кванта света в двойной спирали образуются поперечные сшивки между нитями ДНК, которые приводят к подавлению синтеза нуклеиновых кислот и торможению пролиферации клеток [34–36].

Наряду с повреждением ДНК клеток, облученные фотосенсибилизаторы могут вступать во взаимодействие с молекулярным кислородом, в результате чего образуются активные формы кислорода (синглетный кислород и др). Активные формы кислорода могут вызывать повреждение клеточных мембран и митохондрий путем липидной пероксидации и активировать метаболические пути циклооксигеназы и арахидоновой кислоты [37–39]. Синглетный кислород играет важную роль в УФА-индуцированном апоптозе Т-лимфоцитов [40].

Описанные фотохимические реакции, развивающиеся при воздействии ПУВА-терапии, вызывают ряд фотобиологических эффектов, наиболее важными из которых являются иммуносупрессивное, противовоспалительное и антипролиферативное действие.

Активация иммунной системы, проявляющаяся, главным образом, нарушениями Т-клеточного звена иммунитета, играет центральную роль в патогенезе псориаза. Основным механизмом иммуносупрессивного действия ПУВА-терапии является индукция апоптоза Т-лимфоцитов в пораженной коже [40–42]. Установлено также, что данный метод лечения способствует нормализации дисбаланса регуляторных CD4⁺ CD25⁺-клеток в периферической крови больных [43]. По данным T. Singh [44], ПУВА-терапия при использовании ее в модели на трансгенных мышах стимулирует хоуминг Foxp3⁺ CD25⁺ CD4⁺-регуляторных Т-клеток в лимфатические узлы.

Показана способность ПУВА-терапии снижать в псориазных бляшках содержание DR⁺-дендритных клеток [45]. H. Okamoto и T. Horio [46] при проведении однократного сеанса ПУВА-терапии морским свинкам обнаружили значительное уменьшение в коже количества клеток Лангерганса и их антигенпрезентирующей функции. Согласно исследованиям G. Erkin [47], ПУВА-терапия приводит к значительному снижению содержания клеток Лангерганса (CD1a⁺) в коже больных псориазом.

Одним из механизмов действия ПУВА-терапии при псориазе является модуляция секреции цитокинов и экспрессии их рецепторов в коже. Показана способность данного метода уменьшать секрецию Т-лимфоцитами IL-2, ингибировать тирозинкиназную активность рецептора эпидермального фактора роста, подавлять хемотаксис полиморфонуклеарных нейтрофилов при стимуляции анафилатоксином C5a [48, 49]. А. Ravić-Nikolić и соавт. [50] после 20 сеансов ПУВА-терапии больных псориазом выявили значительное снижение экспрессии IFN γ , IL-12 и IL-23 в эпидермисе и дерме пораженной кожи. Т. Singh и соавт. [51] при проведении ПУВА-терапии трансгенным мышам обнаружили уменьшение экспрессии IL-23 и 10-кратное снижение содержания IFN γ . S. Coimbra и соавт. [52] после курса ПУВА-терапии выявили значительное снижение в крови больных содержания TNF α , IL-23, IL-22 и IL-17.

Наряду с иммуносупрессивным и противовоспалительным действием, важным свойством ПУВА-терапии, обуславливающим ее высокую терапевтическую эффективность, является способность подавлять избыточную пролиферацию кератиноцитов в коже больных псориазом [42, 53, 54]. Антипролиферативный эффект ПУВА-терапии основан, главным образом, на ингибировании синтеза нуклеиновых кислот и клеточного цикла и индукции апоптоза кератиноцитов.

Обобщая данные литературы можно констатировать, что методы фототерапии оказывают влияние на основные звенья патогенеза псориаза. Согласно современным представлениям, механизмы действия фототерапии многогранны и окончательно не изучены. Основными из них являются нарушение репликации ДНК, генерация активных форм кислорода и повреждение клеточных мембран. Эти процессы приводят к уменьшению количества патологически измененных Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток, подавлению синтеза провоспалительных цитокинов и избыточной пролиферации кератиноцитов в пораженной коже больных. Описанные механизмы обуславливают противовоспалительное, иммуносупрессивное и антипролиферативное действие фототерапии. В то же время многие механизмы действия, лежащие в основе биологических и лечебных эффектов фототерапии, окончательно не выяснены и требуют проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E., Ashcroft D.M.; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133(2): 377–85.
2. Кубанова А.А., Мелехина Л.Е., Кубанов А.А., Богданова Е.В. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля в Российской Федерации в 2013 году. *Вестник дерматологии и венерологии* 2014; 3: 16–36.
- [Kubanova A.A., Melekhina L.E., Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Resources and activities of health care organizations dermatovenereological profile in the Russian Federation in 2013. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2014; 3: 16–36]. (in Russian)
3. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкрест Б.А., Паллер Э.С., Леффел Д.Дж. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. Пер. с англ. М.: Изд. Панфилова; БИНОМ; 2012. т. 1: 180–207.
- [Wolff K., Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrest B.A., Paller A.S., Leffell D.J. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Transl. from Engl. Moscow: BINOM; 2012. т.1: 180–207]. (in Russian)
4. Moan J., Peak M.J. Effects of UV radiation of cells. *J. Photochem. Photobiol.* 1989; 4(1): 21–34.
5. Ronai Z.A., Lambert M.E., Weinstein I.B. Inducible cellular responses to ultraviolet light irradiation and other mediators of DNA damage in mammalian cells. *Cell Biol. Toxicol.* 1992; 6(1): 105–26.
6. Warmuth I., Harth Y., Matsui M.S. Wang N., DeLeo V.A. Ultraviolet radiation induces phosphorylation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res.* 1994; 54(2): 374–6.
7. Devary Y., Rosette C., Di Donato J.A., Karin N. NF-kappa B activation by ultraviolet light not dependent on a nuclear signal. *Science.* 1993; 261(5127): 1442–5.
8. Gibbs N.K., Tye J., Norval M. Recent advances in urocanic acid photochemistry, photobiology and photoimmunology. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2008; 7(6): 655–67.
9. Ullrich S.E., Byrne S.N. The immunologic revolution: photoimmunology. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132(3, Pt 2): 896–905.
10. Skov L., Hansen H., Allen M., Villadsen L., Norval M., Barker J.N. Contrasting effects of ultraviolet A1 and ultraviolet B exposure on the induction of tumour necrosis factor-alpha in human skin. *Br. J. Dermatol.* 1998; 138(2): 216–20.
11. McLoone P., Simics E., Barton A., Norval M., Gibbs N.K. An action spectrum for the production of cis-urocanic acid in human skin in vivo. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 124(5): 1071–4.
12. Norval M., McLoone P., Lesiak A., Narbutt J. The effect of chronic ultraviolet radiation on the human immune system. *Photochem. Photobiol.* 2008; 84(1): 19–28.
13. Damian D.L., Matthews Y.J., Phan T.A., Halliday G.M. An action spectrum for ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. *Br. J. Dermatol.* 2011; 164(3): 657–9.
14. Schwarz A., Schwarz T. Molecular determinants of UV-induced immunosuppression. *Exp. Dermatol.* 2002; 11(1): 9–12.
15. Godar D.E. Preprogrammed and programmed cell death mechanisms of apoptosis: UV-induced immediate and delayed apoptosis. *Photochem. Photobiol.* 1996; 63(6): 825–30.
16. Ozawa M., Ferenczi K., Kikuchi T., Cardinale I., Austin L.M., Coven T.R. 312-nanometer ultraviolet B light (narrow band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J. Exp. Med.* 1999; 189(4): 711–8.
17. Олисова О.Ю., Богдельникова А.Г., Микрюков А.В., Верхотурова Е.Г. УФВ-излучение узкого спектра 311 нм в лечении кожных заболеваний (обзор). *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2007; 4: 38–42.
- [Olisova O.Yu., Bogadel'nikova A.G., Mikryukov A.V., Verkhoturova E.G. UVB radiation of a narrow range of 311 nm in the treatment of skin diseases (review). *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2007; 4: 38–42]. (in Russian)
18. Aragane Y., Kulms D., Metze D., Wilkes G., Pöppelmann B., Luger TA, Schwarz T. Ultraviolet light induces apoptosis via direct activation of CD95 (Fas/APO-1) independently of its ligand CD95L. *J. Cell. Biol.* 1998; 140(1): 171–82.
19. Kulms D., Pöppelmann B., Yarosh D., Luger T.A., Krutmann J., Schwarz T. Nuclear and cell membrane effects contribute independently to the induction of apoptosis in human cells exposed to UVB radiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96(14): 7974–9.
20. Kölsen W., Both H., van Weelden H., Guikers K.L., Bruijnzeel-Koomen C.A., Knol E.F. Epidermal langerhans cell depletion

- after artificial ultraviolet B irradiation of human skin in vivo: apoptosis versus migration. *J. Invest. Dermatol.* 2002; 118(5): 812–7.
21. Seité S., Zucchi H., Moyal D., Tison S., Compan D., Christiaens F. Alterations in human epidermal Langerhans cells by ultraviolet radiation: quantitative and morphological study. *Br. J. Dermatol.* 2003; 148(2): 291–9.
 22. DeSilva B., McKenzie R.C., Hunter J.A., Norval M. Local effects of TL01 phototherapy in psoriasis. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2008; 24(5): 268–9.
 23. Weichenthal M., Schwarz T. Phototherapy: how does UV work? *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2005; 21(5): 260–6.
 24. Nickoloff B.J., Qin J.Z., Nestle F.O. Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2007; 33(1–2): 45–56.
 25. Johnson-Huang L.M., Suárez-Fariñas M., Sullivan-Whalen M., Gilleaudeau P., Krueger J.G., Lowes M.A. Effective narrow-band ultraviolet B radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques. *J. Invest. Dermatol.* 2010; 130(11): 2654–63.
 26. Piskin G., Tursen U., Sylva-Steenland R.M., Bos J.D., Teunissen M.B. Clinical improvement in chronic plaque-type psoriasis lesions after narrow-band UVB therapy is accompanied by a decrease in the expression of IFN-gamma inducers – IL-12, IL-18, and IL-23. *Exp. Dermatol.* 2004; 13(12): 764–72.
 27. Grewe M., Gyufko K., Krutmann J. Interleukin-10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 104(1): 3–6.
 28. Asadullah K., Sterry W., Stephanek K., Jasulaitis D., Leupold M., Audring H. IL-10 is a key cytokine in psoriasis. Proof of principle by IL-10 therapy: a new therapeutic approach. *J. Clin. Invest.* 1998; 101(4): 783–94.
 29. Nickoloff B.J. Cracking the cytokine code in psoriasis. *Nat. Med.* 2007; 13(3): 242–4.
 30. Norris D.A., Lyons M.B., Middleton M.H., Yohn J.Y., Kashihara-Sawami M. Ultraviolet radiation can either suppress or induce expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on the surface of cultured human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 1990; 95(2): 132–8.
 31. Krutmann J., Grewe M. Involvement of cytokines, DNA damage, and reactive oxygen intermediates in ultraviolet radiation-induced modulation of intercellular adhesion molecule-1 expression. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 105(1, Suppl): S67–70.
 32. Krueger J.G., Wolfe J.T., Nabeya R.T., Vallat V.P., Gilleaudeau P., Heftler N.S. Successful ultraviolet B treatment of psoriasis is accompanied by a reversal of keratinocyte pathology and by selective depletion of intraepidermal T cells. *J. Exp. Med.* 1995; 182(6): 2057–68.
 33. Weatherhead S.C., Farr P.M., Jamieson D., Hallinan J.S., Lloyd J.J., Wipat A., Reynolds N.J. Keratinocyte apoptosis in epidermal remodeling and clearance of psoriasis induced by UV radiation. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131(9): 1916–26. doi: 10.1038/jid.2011.134.
 34. Pathak M.A., Joshi P.C. The nature and molecular basis of cutaneous photosensitivity to psoralens and coal tar. *J. Invest. Dermatol.* 1983; 80 (1, Suppl): S66–74. doi: 10.1038/jid.1983.18.
 35. Zarebska Z., Waszkowska E., Caffieri S., Dall'Acqua F. PUVA (psoralen + UVA) photochemotherapy: processes triggered in the cells. *Farmaco.* 2000; 55(8): 515–20.
 36. Nagy E.M., Dalla Via L., Ronconi L., Fregona D. Recent advances in PUVA photochemotherapy and PDT for the treatment of cancer. *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16(16): 1863–76.
 37. Danno K., Horio T. In vitro PUVA radiation abolishes fluorescent staining with epidermal cell and basement membrane zone markers. *Br. J. Dermatol.* 1985; 113(4): 391–6.
 38. Averbeck D. Recent advances in psoralen phototoxicity mechanism. *Photochem. Photobiol.* 1989; 50(6): 859–82.
 39. Punnonen K., Jansén C.T., Puntala A., Ahotupa M. Effects of in vitro UVA irradiation and PUVA treatment on membrane fatty acids and activities of antioxidant enzymes in human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 1991; 96(2): 255–9.
 40. Johnson R., Staiano-Coico L., Austin L., Cardinale I., Nabeya-Tsukifuji R., Krueger J.G. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes. *Photochem. Photobiol.* 1996; 63(5): 566–71.
 41. Coven T.R., Walters I.B., Cardinale I., Krueger J.G. PUVA-induced lymphocyte apoptosis: mechanism of action in psoriasis. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 1999; 15(1): 22–7.
 42. Ceović R., Pasić A., Lipozencić J., Jakić-Razumović J., Szirovicza L., Kostović K. Antiproliferative, antiangiogenic and apoptotic effect of photochemotherapy (PUVA) in psoriasis patients. *Coll. Antropol.* 2007; 31(2): 551–6.
 43. Furuhashi T., Saito C., Torii K., Nishida E., Yamazaki S., Morita A. Photo(chemo)therapy reduces circulating Th17 cells and restores circulating regulatory T cells in psoriasis. *PLoS One.* 2013; 8(1): e54895. doi: 10.1371/journal.pone.0054895.
 44. Singh T.P., Schön M.P., Wallbrecht K., Wolf P. 8-Methoxypsoralen plus UVA treatment increases the proportion of CLA⁺CD25⁺CD4⁺ T cells in lymph nodes of K5.hTGFβ1 transgenic mice. *Exp. Dermatol.* 2012; 21(3): 228–30. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01437.x.
 45. Baker B.S., Swain A.F., Griffiths C.E., Leonard J.N., Fry L., Valdimarsson H. Epidermal T lymphocytes and dendritic cells in chronic plaque psoriasis: the effects of PUVA treatment. *Clin. Exp. Immunol.* 1985; 61(3): 526–34.
 46. Okamoto H., Horio T. The effect of 8-methoxypsoralen and long-wave ultraviolet light on Langerhans cell. *J. Invest. Dermatol.* 1981; 77(4): 345–6.
 47. Erkin G., Uğur Y., Güreş C.K., Aşan E., Korkusuz P., Sahin S. Effect of PUVA, narrow-band UVB and cyclosporine on inflammatory cells of the psoriatic plaque. *J. Cutan. Pathol.* 2007; 34(3): 213–9.
 48. Mermelstein F.H., Abidi T.F., Laskin J.D. Inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase activity in A431 human epidermoid cells following psoralen/ultraviolet light treatment. *Mol. Pharmacol.* 1989; 36(6): 848–55.
 49. Esaki K., Mizuno N. Effect of psoralen + ultraviolet-A on the chemotactic activity of polymorphonuclear neutrophils towards anaphylatoxin C5a des Arg. *Photochem. Photobiol.* 1992; 55(5): 783–88.
 50. Ravić-Nikolić A., Radosavljević G., Jovanović I., Mitrović S., Pavlović S. Systemic photochemotherapy decreases the expression of IFN-γ, IL-12p40 and IL-23p19 in psoriatic plaques. *Eur. J. Dermatol.* 2011; 21(1): 53–7.
 51. Singh T.P., Schön M.P., Wallbrecht K., Michaelis K., Rinner B., Mayer G. 8-methoxypsoralen plus ultraviolet A therapy acts via inhibition of the IL-23/Th17 axis and induction of Foxp3⁺ regulatory T cells involving CTLA4 signaling in a psoriasis-like skin disorder. *J. Immunol.* 2010; 184(12): 7257–67.
 52. Coimbra S., Oliveira H., Reis F., Belo L., Rocha S., Quintanilha A. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor-α levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163(6): 1282–90.
 53. Vallat V.P., Gilleaudeau P., Battat L., Wolfe J., Nabeya R., Heftler N. PUVA bath therapy strongly suppresses immunological and epidermal activation in psoriasis: a possible cellular basis for remittive therapy. *J. Exp. Med.* 1994; 180(1): 283–96.
 54. El-Domyati M., Moftah N.H., Nasif G.A., Abdel-Wahab H.M., Barakat M.T., Abdel-Aziz R.T. Evaluation of apoptosis regulatory proteins in response to PUVA therapy for psoriasis. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2013; 29(1): 18–26.

Поступила 06.11.14

Received 06.11.14