

*И. О. Жданова*

## УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ Ki-67 КАК ПОКАЗАТЕЛЯ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КОЖИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ ДО И ПОСЛЕ УЗКОПОЛОСНОЙ ФОТОТЕРАПИИ

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина*

**Реферат.** Отмечено снижение экспрессии Ki-67 у больных псориазом после узкополосной фототерапии, что свидетельствует об антипролиферативном эффекте этого излучения.

**Ключевые слова:** псориаз, экспрессия Ki-67, узкополосная фототерапия.

Псориаз – один из наиболее распространенных хронических дерматозов, которым страдает от 2 до 7 % населения. В настоящее время отмечается тенденция увеличения торпидно протекающих форм заболевания, резистентных к проводимой терапии [3, 6]. Несмотря на многообразие терапевтических подходов, лечение псориаза до настоящего времени представляет сложную задачу, поскольку заболевание протекает хронически, а существующие методы лечения дают лишь кратковременный эффект.

На сегодняшний день фототерапия остается одним из наиболее перспективных направлений в лечении данного заболевания [2, 4]. Эффективность используемого для лечения псориаза длинноволнового (320-400 нм) ультрафиолетового излучения (УФ-А), изолированно (УФ-А-1) или в сочетании с фотосенсибилизаторами (ПУВА), не вызывает сомнений, однако данные методы имеют ряд ограничений и противопоказаний: фотосенсибилизация кожи и глаз, детский возраст, риск развития катаракты и рака кожи [5]. В 80-е годы прошлого века были разработаны ультрафиолетовые лампы с максимальной пиковой эмиссией на длине волны 311 нм [6]. Терапия данным видом излучения (средневолновое ультрафиолетовое с длиной волны 311 нм) получила название «узкополосная УФ-Б терапия» 311 нм. В последние годы узкополосная фототерапия занимает лидирующее положение среди физиотерапевтических методов лечения псориаза за рубежом. Отмечается, что УФ-Б фототерапия обладает выраженным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием при минимальном повреждающем действии на кожу [7].

Целью настоящего исследования является оптимизация терапии больных псориазом с применением узкополосного средневолнового ультрафиолетового излучения с длиной волны 311 нм с учетом уровня экспрессии Ki-67 – маркера пролиферативной активности кожи.

### М а т е р и а л и м е т о д ы

Под наблюдением находилось 40 больных вульгарным псориазом (по 20 мужчин и женщин) в

возрасте от 25 до 50 лет. В зависимости от тяжести псориатического процесса пациенты были подразделены на 2 подгруппы: 1-я – с легкими клиническими проявлениями псориаза (индекс PASI < 20), 2-я – со среднетяжелыми клиническими проявлениями (индекс PASI > 21). Всем больным проводили фототерапию узкого спектра (311 нм) в виде монотерапии с использованием фототерапевтического аппарата GH-8-ST (Cosmedico Medizintechnik GmbH, Steinkirching 56B-78056 Villingen-Schwenningen, Германия) с силой облучения – 8,78 мВт/см<sup>2</sup>, максимальной дозой – 3,3 Дж/см<sup>2</sup> и длиной волны 311 нм. Облучение проводили на расстоянии не более 20 см по методике 4-разового (по-недельник, вторник, четверг, пятница) облучения в неделю. Начальные дозы облучения устанавливали без определения минимальной фотодозы, в зависимости от типа кожи (согласно рекомендаций фирмы-изготовителя аппарата). До начала узкополосной фототерапии оценивали фототип кожи [1]. Все больные были отнесены к III фототипу. Начальная доза при III фототипе кожи составила 0,322 Дж/см<sup>2</sup>. Разовое увеличение дозы было равномерным и составляло 0,05-0,1 Дж/см<sup>2</sup>, что при достаточной эффективности сводило к минимуму побочные реакции (сухость кожи). Через 6-8 часов после 3-4 процедуры обычно появлялась легкая эритема, которая самостоятельно разрешалась через 6-12 часов. Разовую дозу увеличивали до появления признаков регресса псориаза (интенсивное уплощение папул, приобретение бляшками вида колец), после чего оставляли на достигнутом уровне до полного исчезновения высыпаний, и вновь увеличивали на 0,1 Дж/см<sup>2</sup>, если регресс сыпи замедлялся или прекращался. После 20-ой процедуры последующие разовые дозы облучения не повышали, и они составляли 2,305 Дж/см<sup>2</sup>. По окончании лечения у всех больных формировался легкий загар. В результате лечения клиническое излечение было достигнуто у 32 (80,0 %) больных, значительное улучшение – у 8 (20,0 %). Ни в одном наблюдении не наблюдалось ухудшения дерматоза.

Иммунорфологическое исследование проводили по стандартной методике: после депарфинизации в ксилоле гистологических препаратов осуществляли процедуру антигенного демаскирования путем кипячения в цитратном буфере (рН 6,0) в СВЧ-печи тремя циклами по 5 минут с 1-минутными перерывами. После остывания при комнатной температуре стекла промывали в растворе ТРИС буфера рН 5,54, наносили на

**Таблица.** Показатели экспрессии Ki-67 в биоптатах кожи здоровых лиц и больных псориазом до и после узкополосной УФ-Б фототерапии (311 нм)

Сроки терапии	Основная группа (узкополосная УФ-Б фототерапия)		Контрольная группа (n=10)
	1-я подгруппа (n=20)	2-я подгруппа (n=20)	
До лечения	41 %*	66 %*	10 %
После лечения	16 %** ***	24 %** ***	

Примечание: Достоверность отличий между подгруппами больных псориазом: \* -  $p < 0,05$  – показатели контроля и до лечения, \*\* -  $p < 0,05$  – показатели контроля после лечения, \*\*\* -  $p < 0,05$  – показатели до и после лечения.

срезы 0,3 % раствор перекиси водорода на метаноле (1:1) для предотвращения эндогенной перекисидной активности. Затем проводили иммуногистохимическую реакцию с применением моноклональных антител Ki-67, готовых к употреблению, в разведении 1:150 (фирма «Novokastra», Великобритания). Срезы с нанесением сыворотки инкубировались в течение 60 минут при комнатной температуре. Для визуализации использовали систему Novokastra Super ABC-Kit universal («Novokastra» Laboratories Ltd, Великобритания). Во всех случаях проводили докрасивание ядер гематоксилином. Полученные препараты изучали в микроскопе Olympus-AX70-Provis (Япония) с помощью программы анализа изображения Analysis-3.2-Pro (Soft Imaging, Германия) согласно рекомендаций изготовителя. Определение количества Ki-67-позитивных клеток в эпидермисе проводили в расчете на 100 клеток базального слоя. В качестве контроля были использованы биоптаты здоровой кожи 10 пациентов, взятых во время реконструктивных ортопедических операций.

#### Результаты и обсуждение

При иммуноморфологическом исследовании биоптатов пораженной кожи было выявлено повышение исходных уровней экспрессии Ki-67 у всех больных псориазом в сравнении с контрольной группой (табл.). При сопоставлении результатов иммуноморфологического исследования с тяжестью клинических проявлений обнаружена прямая взаимосвязь между степенью повышения экспрессии Ki-67 и тяжестью псориазического процесса. Так, у пациентов с легкими клиническими проявлениями уровень экспрессии составил 41 %, а в случаях со среднетяжелыми проявлениями псориаза он достигал 66 % по сравнению с 10 % у здоровых лиц.

Сравнительные данные иммуноморфологического исследования представлены в таблице.

После проведенной узкополосной УФ-Б фототерапии отмечено более чем двукратное снижение экспрессии маркера Ki-67, отражающего пролиферативные процессы в эпидермисе. Так, у пациентов с легкими проявлениями псориаза его показатель составил 16 %, в группе со средней степенью тяжести процесса – 24 %. Обнаруженная динамика экспрессии Ki-67, сочетающаяся с регрессией псориазических высыпаний, отражает уменьшение пролиферативной активности клеток эпидермиса на фоне проводимой терапии.

Таким образом, тенденция к нормализации показателя экспрессии Ki-67 свидетельствует об антипролиферативном эффекте УФ-Б (311 нм) излучения, что позволяет отнести его к одному из методов патогенетической терапии псориаза.

I.O. Zdanova

### The Expression Levels of Ki-67, i.e. Index of Proliferative Activity in the Skin of Patients with Psoriasis Before and After Narrowband UV-B phototherapy

A Ki-67 expression decrease in patients with psoriasis following narrowband phototherapy has been stated. It bears evidence of an antiproliferative effect of UV-B radiation. (Arch. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 23, No. 2. – P. 190-191)

**Keywords:** psoriasis, Ki-67 expression, narrowband UV-B phototherapy.

I.O. Жданова

### Рівні експресії Ki-67 як показника проліферативної активності шкіри у хворих на псориаз до та після вузькосмугової фототерапії

Відзначено зниження експресії Ki-67 у хворих на псориаз після вузькосмугової фототерапії, що свідчить про антипроліферативний ефект УФ-Б опромінення. (Арх. клін. експ. мед. – 2014. – Т. 23, № 2. – С. 190-191)

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Владимиров В.В. Роль классификации фототипов кожи при выборе рациональной фототерапии / В.В. Владимиров // Вестн. дерматол. венерол. – 2009. – № 4. – С. 65-68.
2. Сравнительная эффективность узкополосной УФБ-терапии 311 нм при псориазе / О.Ю. Олисова, В.В. Владимиров, К.В. Смирнов, А.М. Талыбова // Рос. журн. кож. вен. бол. – 2011. – № 1. – С. 36-40.
3. Management of Psoriasis / Vol. Ed. N. Yawalkar // Series: Current Problems in Dermatology / Ed. P. Itin. – Basel: Karger, 2009. – Vol. 38. – 169 p.
4. Practice of phototherapy in the treatment of moderate-to-severe psoriasis / Th. Nguyen, Sh. Gattu, R. Pugashetti, J. Koo // In: N. Yawalkar (ed.): Management of Psoriasis. – Curr. Probl. Dermatol. – Basel: Karger, 2009. – Vol. 38. – P. 59-78.
5. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy / S.S. Yones, R.A. Palmer, T.T. Garibaldinos, J.L. Hawk // Arch. Dermatol. – 2006. – Vol. 142. – P. 836-842.
6. Schon M.P. Psoriasis / S.M.P. Schon, W.H. Boehncke // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1899-1912.
7. Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris / I.B. Walters, L.H. Burack, T.R. Coven [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 1999. – Vol. 40. – P. 893-900.

Надійшла до редакції: 11.04.2014