

ВЛИЯНИЕ ФОТОТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ ЭКСПРЕССИИ мРНК ЦИТОКИНОВ В ПОРАЖЕННОЙ КОЖЕ БОЛЬНЫХ ГРИБОВИДНЫМ МИКОЗОМ

Воронцова А.А.^{1,2}, Карамова А.Э.¹, Никоноров А.А.¹, Вербенко Д.А.¹, Козлова И.В.¹, Никонорова Е.Р.², Кубанов А.А.¹

¹ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 107076, Москва, Россия

² Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР), 117216, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. В патогенезе грибкового микоза (ГМ) играют роль цитокиновая среда и иммунная дисрегуляция. Влияние ультрафиолетового излучения на лимфопролиферативный субстрат и патогенетические звенья при ГМ не изучено.

Цель: оценить влияние ультрафиолетового излучения спектра В с длиной волны 311 нм (УФВ-311 нм) и ПУВА-терапии на динамику экспрессии мРНК цитокинов в пораженной коже больных ГМ.

Материалы и методы. Проведено сравнительное нерандомизированное исследование динамики экспрессии мРНК цитокинов в пораженной коже и эффективности фототерапии у 28 больных ГМ на ранних стадиях (IA–IIA), из которых 9 получали лечение УФВ-311 нм и 19 — ПУВА-терапию. Экспрессию мРНК генов интерлейкинов (ИЛ): ИЛ4, ИЛ17А, ИЛ17F, ИЛ22 определяли относительно эндогенного контроля *GAPDH* с использованием метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией с детекцией в режиме реального времени. Оценку эффективности УФВ-311 нм и ПУВА-терапии проводили с использованием клинических индексов BSA (площадь поражения кожных покровов) и модифицированной шкалы оценки тяжести поражения кожи mSWAT.

Результаты. В группе УФВ-311 нм — mSWAT снизился в 3,71 раза ($p < 0,008$), BSA — в 3 раза ($p < 0,013$); в группе ПУВА — mSWAT в 3,47 раза ($p < 0,001$), а BSA в 2,19 раза ($p < 0,001$). Статистически значимых различий в экспрессии исследуемых цитокинов в группе УФВ-311 нм не отмечено; при проведении ПУВА-терапии выявлено значимое повышение экспрессии ИЛ17F на 19 % ($p = 0,003$) и ИЛ22 на 27 % ($p = 0,021$). Корреляционный анализ выявил исходно слабую корреляцию ИЛ4 с ИЛ17А ($r = 0,43$, $p < 0,027$) и с ИЛ17F ($r = 0,43$, $p < 0,028$). Под действием фототерапии наблюдалось формирование цитокиновой сети в пораженной коже с высокой силой связи: ИЛ4 с ИЛ17А ($r = 0,73$, $p < 0,001$), с ИЛ17F ($r = 0,7$, $p < 0,001$) и ИЛ22 ($r = 0,43$, $p < 0,024$); ИЛ17А с ИЛ17F ($r = 0,78$, $p < 0,001$); ИЛ22 с ИЛ17А ($r = 0,63$, $p < 0,001$) и ИЛ17F ($r = 0,66$, $p < 0,001$). В группе ПУВА-терапии выявлена отрицательная корреляция высокой силы ИЛ17А с mSWAT ($r = -0,79415$, $p = 0,010586$) и с BSA ($r = -0,75432$, $p = 0,018849$).

Заключение. Формирование положительных корреляционных взаимодействий между ИЛ4, ИЛ17А, ИЛ17F и ИЛ22 в пораженной коже больных ГМ под воздействием УФ-излучения может быть одним из механизмов реализации терапевтического эффекта фототерапии при ГМ.

Ключевые слова: грибковый микоз, цитокины, фототерапия, интерлейкины

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Воронцова А.А., Карамова А.Э., Никоноров А.А., Вербенко Д.А., Козлова И.В., Никонорова Е.Р., Кубанов А.А. Влияние фототерапии на динамику экспрессии мРНК цитокинов в пораженной коже больных грибковым микозом. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(3):308–316. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-308-316>

THE EFFECT OF PHOTOTHERAPY ON THE DYNAMICS OF CYTOKINE mRNA EXPRESSION IN THE AFFECTED SKIN OF PATIENTS WITH MYCOSIS FUNGOIDES

Vorontsova A.A.^{1,*}, Karamova A.E.¹, Nikonorov A.A.¹, Verbenko D.A.¹, Kozlova I.V.¹, Nikonorova E.R.², Kubanov A.A.¹

¹State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, 107076, Moscow, Russian Federation

²All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), 117216, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The role of the cytokine environment and immune deregulation in the pathogenesis of mycosis fungoides is unquestionable. Despite the fact that one of the methods of therapy for the early stages of mycosis fungoides is phototherapy (PUVA, UVB-311 nm), the effect of ultraviolet radiation on the lymphoproliferative substrate and pathogenetic links in mycosis fungoides has not been fully studied.

Aim: to evaluate the effect of NB-UVB and PUVA therapy on the dynamics of cytokine mRNA expression in the affected skin of patients with mycosis fungoides.

Material and Methods. A comparative non-randomized study of the cytokine mRNA expression dynamics in the affected skin and of the effectiveness of phototherapy was carried out in 28 patients with early stage of mycosis fungoides. The *IL4*, *IL17A*, *IL17F*, and *IL22* mRNA expression was determined relative to the endogenous control GAPDH using the real-time reverse transcription PCR (RT-PCR). Evaluation of the effectiveness of NB-UVB and PUVA therapy was carried out using a BSA score (skin lesion area) and a modified severity-weighted assessment tool (mSWAT) score.

Results. The study included 28 patients with early stages (IA–IIA) of mycosis fungoides; 9 patients received NB-UVB and 19 received PUVA therapy. 3.71-fold decrease in mSWAT ($p < 0.008$), and 3-fold decrease in BSA scores ($p < 0.013$) were observed in the NB-UVB-treated group. In the PUVA-treated group 3.47- and 2.19-fold lower scores of mSWAT ($p < 0.001$) and BSA ($p < 0.001$) were found. There were no significant differences in the expression of the studied cytokines in the NB-UVB-treated group; however, a significant 19 and 72 % increase in *IL17F* ($p = 0.003$) and *IL22* ($p = 0.021$) was revealed after PUVA therapy. Correlation analysis has shown a weak correlation between *IL4* and *IL17A* ($r = 0.43$, $p < 0.027$), and *IL17F* ($r = 0.43$, $p < 0.028$) before the treatment. Under the influence of phototherapy, the formation of a cytokine network in the affected skin was observed: there were positive associations between *IL4* and *IL17A* ($r = 0.73$, $p < 0.001$), *IL17F* ($r = 0.7$, $p < 0.001$) and *IL22* ($r = 0.43$, $p < 0.024$); *IL17A* and *IL17F* ($r = 0.78$, $p < 0.001$); *IL22* and *IL17A* ($r = 0.63$, $p < 0.001$) and *IL17F* ($r = 0.66$, $p < 0.001$). In the PUVA-treated group a high negative correlation between *IL17A* and mSWAT ($r = -0.79415$, $p = 0.010586$), BSA ($r = -0.75432$, $p = 0.018849$) were found.

Conclusion: The positive correlations between *IL4*, *IL17A*, *IL17F* and *IL22* in the affected skin of patients with mycosis fungoides may underlie the positive effect of phototherapy.

Keywords: mycosis fungoides, cytokines, phototherapy, interleukins

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Vorontsova A.A., Karamova A.E., Nikonorov A.A., Verbenko D.A., Kozlova I.V., Nikonorova E.R., Kubanov A.A. The effect of phototherapy on the dynamics of cytokine mRNA expression in the affected skin of patients with mycosis fungoides. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(3):308–316 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-3-308-316>

Введение

Грибовидный микоз (ГМ) — наиболее частый представитель группы первичных Т-клеточных лимфом кожи (ТКЛК), на долю которого приходится до 60% регистрируемых случаев ТКЛК. Клиническая картина ГМ вариативна и характеризуется полиморфизмом высыпаний. При классическом варианте развития заболевания наблюдается стадийность клинических проявлений от пятнистых очагов к инфильтративно-бляшечным очагам и затем — к опухолям [1]. Неконтролируемая пролиферация Т-лимфоцитов в коже, а затем и в лимфатических узлах, крови и внутренних органах, лежащая в основе патогенеза ГМ, опосредуется за счет нарушения апоптотических, иммунных и эпигенетических механизмов регуляции, а также участия клеток микроокружения [2]. Цитокиновая среда, влияя на фенотип и функциональные свойства Т-клеток кожи [3], может определять прогноз заболевания. В частности, высокие концентрации интерлейкинов (ИЛ)-4, ИЛ-17 на ранней стадии ГМ ассоциированы с быстрым прогрессом заболевания и снижением выживаемости [4]. При этом данные о роли ИЛ-17 в патогенезе ГМ противоречивы [5]. Показано, что в пораженной коже больных ГМ наблюдается повышенная экспрессия ИЛ-22, но не ИЛ-17А и ИЛ-17F [6]. В то же время Т. Krejsgaard и соавт. [7], напротив, сообщили о повышенной экспрессии цитокинов ИЛ-17А и ИЛ-17F в пораженной коже при ГМ в сравнении с хроническими дерматозами и здоровыми лицами. Вместе с тем блокаторы пути ИЛ-17А, ИЛ-12/23 и ИЛ-23 могут вызывать прогрессию ГМ [8]. С. Schlapbach и соавт. [9] в результате проведенных исследований влияния цитокинов на развитие ТКЛК установили, что цитокины, продуцируемые Т-клетками, являются ведущими медиаторами формирования очагов поражения в коже. Фототерапия применяется для лечения ГМ с 70-х годов прошлого века и зарекомендовала себя как эффективный метод лечения больных ранними стадиями ГМ. Метод терапии, использующий прием фотосенсибилизаторов и облучение ультрафиолетовыми лучами спектра А (ПУВА-терапия) и облучение ультрафиолетовыми лучами спектра В длиной 311 нм (УФВ-311 нм), включен в российские и зарубежные клинические рекомендации по лечению больных ГМ [10, 11]. ПУВА-терапия и УФВ-311 нм обладают разными электромагнитными свойствами, что влияет на глубину проникновения излучения в кожу и оказываемое в ней воздействие. В целом как ПУВА-терапия, так и УФВ-311 нм оказывают иммуносупрессивное, противовоспалительное и антипролиферативное действие, однако механизмы влияния различных спектров ультрафиолетового излучения на злокачественный лимфопролиферативный процесс, в том числе на цитокиновую среду, мало изучены [12–14]. Все это обосновывает необходимость

исследования экспрессии цитокинов и ее динамику при проведении терапии больным ГМ, а также взаимосвязи изменений в цитокиновом профиле с эффективностью лечения, в том числе с использованием различных методов фототерапии.

Целью данной работы являлось оценить влияние УФВ-311 нм и ПУВА-терапии на динамику экспрессии мРНК цитокинов в пораженной коже больных ГМ.

Материалы и методы

Сравнительное нерандомизированное исследование взаимосвязи динамики экспрессии мРНК цитокинов в пораженной коже с эффективностью применения фототерапии у больных ГМ проводили на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Критериями включения больных были возраст старше 18 лет и наличие установленного диагноза ГМ на ранних стадиях (IВ–IIА) заболевания. На момент включения в исследование больные не должны были получать системную иммуномодулирующую и/или иммуносупрессивную терапию. Исследование проведено в период с 2020 по 2022 гг. В исследование включены 28 больных (13 мужчин и 15 женщин): 14 (50%) больных на стадии IВ, 14 (50%) больных — IIА. Возраст больных варьировал от 28 до 74 лет (в среднем 58,2 года). Больные были распределены в две группы терапии: 9 получали лечение УФВ-311 нм (3 мужчин и 6 женщин; 6 (66,7%) больных на стадии IВ, 3 (33,3%) — на стадии IIА), 19 — ПУВА-терапию (7 мужчин и 12 женщин; 8 (42,1%) больных на стадии IВ, 11 (57,9%) — на стадии IIА).

Метод УФВ-311 нм основан на использовании узкого спектрального диапазона средневолнового ультрафиолетового излучения с длиной волны 310–315 нм и максимумом эмиссии 311 нм. В качестве источников ультрафиолетового излучения использовали ультрафиолетовую кабину «UV 7002 К», укомплектованную лампами для узкополосной средневолновой фототерапии. На основании определения фототипа кожи назначали начальную дозу облучения, которая составляет 0,1–0,2 Дж/см². Процедуры проводились 4 раза в неделю, повышая последующие разовые дозы (каждую 1–2 процедуры) на 0,1 Дж/см².

Метод ПУВА-терапии основан на сочетанном воздействии на кожу псораленовых фотосенсибилизаторов и длинноволнового ультрафиолетового излучения с длиной волны 320–400 нм. В качестве источников ультрафиолетового излучения использовали ультрафиолетовую кабину «UV 7002 К», укомплектованную лампами для ПУВА-терапии. В качестве фотосенсибилизатора применяли перорально препарат «Амми большой плодов фурукумарины» в таблетках

по 20 мг в дозе 0,8 мг/кг массы тела за 2 часа до облучения. Начальная доза УФА назначалась в зависимости от фототипа кожи и составляла 0,25–1,0 Дж/см². Процедуры проводили 4 раза в неделю. Разовую дозу облучения увеличивали каждую вторую процедуру на 10–30 %, или на 0,25–1,0 Дж/см².

Клиническую оценку эффективности терапии проводили для общей группы фототерапии и для каждого метода (ПУВА-терапия и УФВ-311 нм) отдельно при помощи индексов BSA (площадь поражения кожных покровов) и модифицированной шкалы оценки тяжести поражения кожи mSWAT. Более подробно оценка эффективности лечения изложена ранее в публикации результатов сравнительной эффективности различных методов фототерапии в лечении больных ГМ [15].

Материалом для исследования явились образцы биоптатов пораженной кожи 28 больных ГМ. Масса биоптата составляла 20–30 мг. После получения биоптата кожи сразу же помещали в стерильную пробирку, заполненную реагентом для предотвращения деградации РНК «AllProtect Tissue Reagent» (QIAGEN, Германия). Непосредственно перед выделением тотальной РНК проводили взвешивание и гомогенизацию биообразца на приборе «TissueLyser II» (QIAGEN, Германия) в режиме 4 мин при 30 Гц/мин. Для выделения тотальной РНК использовали набор для выделения РНК «miRNeasy Mini Kit» (QIAGEN, Германия) согласно инструкции к набору. В полученных пробах измеряли концентрацию РНК, а также соотношение оптической плотности раствора РНК, измеренной при 280, 260 и 230 нм на спектрофотометре в режиме работы с РНК (NanoVue, фирма «General Electric», США).

Показатели экспрессии мРНК генов *ИЛ-4*, *ИЛ-17А*, *ИЛ-17F*, *ИЛ-22* определяли как разницу величины пороговых циклов эндогенного контроля GAPDH и исследуемого гена с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией с детекцией в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ). Выделение общей РНК из кожных биоптатов, обработанных консервирующим буфером для нуклеиновых кислот (ООО «Биолабмикс», Россия), проводили после гомогенизации на приборе «Tissue Lyser II» (QIAGEN, Германия) с использованием набора «RNeasy Mini Kit» (QIAGEN, Германия) в соответствии с инструкцией производителя. ПЦР проводили одномоментно с обратной транскрипцией с использованием реакционной смеси ОТ-ПЦР-РВ (ООО «Биолабмикс», Россия), а также наборов для анализа экспрессии генов, разработанных ООО «ДНК-Синтез» (Россия). Реакции проводили в объеме 25 мкл в стандартных 96-луночных планшетах в амплификаторе «StepOne 5» (Applied Biosystems, США). Температурный профиль реакции: 45 °С — 20 минут, 95 °С — 5 минут, затем 40 циклов 95 °С — 15 секунд,

60 °С — 1 минута. Учет и анализ результатов осуществляли при помощи программного обеспечения к амплификатору «Quant Studio Design & Analysis Software v.5.0» (ThermoFisher Scientific, США) согласно инструкциям производителя.

Статистический анализ. Анализ и визуализация полученных данных проведены с использованием RStudio (версия 4.2.2) и языка программирования R (версия 1.3.1056). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Проверку распределения данных выполняли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Перед сравнением данных и корреляционным анализом проводили центрирование и шкалирование данных, а также трансформацию Бокса — Кокса для приведения данных к нормальному распределению при помощи функции «preProcess» пакета «caret». Корреляционный анализ проведен по методу Пирсона. При нормальном распределении данных сравнение групп проводили при помощи *t*-критерия Стьюдента; при распределении, не соответствующем гауссовому, использовали *U*-критерий Манна — Уитни. Данные представлены в виде среднего ± стандартного отклонения и медиан и межквартильного интервала (Me [МКИ]). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Общий ответ на терапию в общей группе фототерапии составил 78,6 % (частичная ремиссия 18 и полная ремиссия 4), в 21,4 % наблюдалась стабилизация заболевания (6); индекс mSWAT снижался в 3,49 раза ($p < 0,001$), BSA в 2,62 раза ($p < 0,001$). В группе лечения УФВ-311 нм общий ответ наблюдался в 88,9 % (полная ремиссия — у 2 (22,2 %) больных, частичная ремиссия — у 6 (66,7 %)), недостаточный — у 1 (11,1 %); общий ответ в группе ПУВА-терапии составил 73,6 % (полная ремиссия — у 2 (10,5 %), частичная ремиссия — у 12 (63,1 %) больных, недостаточный — у 5 (26,4 %) больных. Значимых различий в показателях клинических индексов (mSWAT и BSA) между группами терапии как до, так и после лечения не наблюдали (табл. 1). В группе УФВ-311 нм mSWAT снизился в 3,71 раза ($p < 0,008$), а BSA — в 3 раза ($p < 0,013$); в группе ПУВА-терапии mSWAT снизился в 3,47 раза ($p < 0,001$), а BSA — в 2,19 раза ($p < 0,001$).

Эффективность УФВ-311 нм и ПУВА-терапии наблюдали у больных с очагами различного типа: пятнистыми, фолликулотропными, инфильтративно-бляшечными (рис. 1, 2).

При исследовании экспрессии мРНК генов цитокинов (*ИЛ4*, *ИЛ17А*, *ИЛ17F*, *ИЛ22*) не выявили различий между показателями до и после терапии в общей группе. При разделении больных по виду фототерапии в группе УФВ-311 нм различий в экспрессии мРНК исследуемых цитокинов до и после лечения также не наблюдали, а в группе PUVA-терапии отмечено

Таблица 1. Клинические индексы оценки тяжести состояния больных ГМ, получавших лечение УФВ-311 нм и ПУВА-терапию
Table 1. Clinical disease severity indices for assessing the severity of patients with mycosis fungoides receiving NB-UVB and PUVA therapy

Показатели/ <i>Parameters</i>	УФВ-311 нм/ <i>NB-UVB (n = 9)</i>		ПУВА-терапия/ <i>PUVA (n = 19)</i>	
Количество процедур <i>Number of procedures</i>	31,3 ± 9,2 (от 13 до 40)/(from 13 to 40)		31,1 ± 9,4 (от 16 до 40)/(from 16 to 40)	
Стадия лечения <i>Treatment stage</i>	До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>	До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>
mSWAT	26,0 (17,5–44,1)	7,0 (5,6–10,5)*	26,0 (16,9–56,8)	7,5 (3,55–18,75)*
BSA	21,0 (12,5–35,0)	7,0 (4,5–10,3)*	16,4 (11,0–36,0)	7,5 (2,9–12,5)*

Примечание: * различия между значениями до лечения и после лечения достоверны, $p < 0,05$; данные представлены (за исключением «количество процедур») в виде Ме (МКИ).

Note: * significant difference between parameters before and after treatment, $p < 0.05$; data are presented (excluding "number of procedures") as Me (IQR).

Таблица 2. Корреляционные взаимодействия между экспрессией генов изучаемых цитокинов и клиническими индексами у больных ГМ до и после терапии

Table 2. Correlation interactions between gene expression of the studied cytokines and clinical disease severity indices (mSWAT, BSA) in patients with mycosis fungoides before and after phototherapy

До лечения/ <i>Before treatment (n = 28)</i>						
	mSWAT	BSA	ИЛ4/ <i>IL4</i>	ИЛ17А/ <i>IL17A</i>	ИЛ17F/ <i>IL17F</i>	ИЛ22/ <i>IL22</i>
mSWAT	1	0,975*	-0,325	-0,107	-0,370	-0,220
BSA	0,975*	1	-0,284	-0,184	-0,345	-0,205
ИЛ4/ <i>IL4</i>	0,325	-0,284	1	0,432*	0,430*	0,262
ИЛ17А/ <i>IL17A</i>	-0,107	-0,184	0,432*	1	0,254	0,122
ИЛ17F/ <i>IL17F</i>	-0,370	-0,345	0,430*	0,254	1	0,275
ИЛ22/ <i>IL22</i>	-0,220	-0,205	0,262	0,122	0,275	1
После лечения/ <i>After treatment (n = 28)</i>						
	mSWAT	BSA	ИЛ4/ <i>IL4</i>	ИЛ17А/ <i>IL17A</i>	ИЛ17F/ <i>IL17F</i>	ИЛ22/ <i>IL22</i>
mSWAT	1	0,988*	-0,004	-0,165	-0,030	-0,325
BSA	0,988*	1	0,001	-0,116	-0,010	-0,326
ИЛ/ <i>IL4</i>	-0,004	0,001	1	0,730*	0,703*	0,432*
ИЛ17А/ <i>IL17A</i>	-0,165	-0,116	0,730*	1	0,781*	0,630*
ИЛ17F/ <i>IL17F</i>	-0,030	-0,010	0,703*	0,781*	1	0,658*
ИЛ22/ <i>IL22</i>	-0,325	-0,326	0,432*	0,630*	0,658*	1

Примечание: * $p < 0,05$.

Note: * $p < 0.05$.

статистически значимое повышение после лечения экспрессии мРНК *ИЛ17F* на 19% ($p = 0,003$): с 14,3 (12,5–15,8) до 17,0 (15,2–18,0) и *ИЛ22* на 27% ($p = 0,021$): с $9,61 \pm 2,64$ до $12,22 \pm 3,85$.

При корреляционном анализе в общей группе фототерапии (табл. 2) выявили исходно слабую степень корреляции в биоптатах кожи экспрессии генов *ИЛ4* с *ИЛ17А* ($r = 0,43$, $p < 0,027$) и с *ИЛ17F* ($r = 0,43$, $p < 0,028$). Фототерапия сопровождалась формированием цитокиновой сети в биоптатах пораженной кожи с высокой силой межцитокиновых связей: *ИЛ4* с *ИЛ17А* ($r = 0,73$, $p < 0,001$), с *ИЛ17F* ($r = 0,7$, $p < 0,001$) и *ИЛ22* ($r = 0,43$, $p < 0,024$); *ИЛ17А* с *ИЛ17F* ($r = 0,78$, $p < 0,001$); *ИЛ22* с *ИЛ17А* ($r = 0,63$, $p < 0,001$) и *ИЛ17F* ($r = 0,66$, $p < 0,001$).

В группе УФВ-311 нм не обнаружили корреляции между значениями клинических индексов и экспрессии генов исследуемых цитокинов, но выявили корреляции между экспрессией генов *ИЛ4* и *ИЛ17А*, *ИЛ4* и *ИЛ17F*, *ИЛ17А* и *ИЛ17F* (рис. 3).

В группе ПУВА-терапии имелась отрицательная корреляция высокой силы между экспрессией гена *ИЛ17А* и клиническими индексами mSWAT и с BSA (рис. 4).

Обсуждение

Проведенное исследование подтвердило вовлеченность цитокинов ИЛ4, ИЛ17А, ИЛ17F, ИЛ22 в патогенез ГМ. При этом их вклад в патогенез данного заболевания различен: сообщалось о значительном повышении экспрессии мРНК *ИЛ-22*, *ИЛ-4* в пораженной коже при ТКЛК [6]. Более того, снижение экспрессии мРНК *ИЛ-22* (повышенная экспрессия мРНК *ИЛ22* наблюдалась на ранних стадиях ГМ, т.е. в пятнистых и инфильтративно-бляшечных очагах поражения) — было сопряжено с прогрессией заболевания и трансформацией очагов поражения в опухоли [16]. С этой точки зрения выявленное в настоящем исследовании повышение экспрессии гена *ИЛ-22* после ПУВА-



Рисунок 1. Клиническая эффективность применения УФВ-311 нм у больных с преимущественно с пятнистыми высыпаниями (а) и с инфильтративно-бляшечными очагами (б)
Figure 1. Clinical picture of patient with patch stage mycosis fungoides (a) and plaque stage mycosis fungoides (b) before and after treatment of UVB-NB



Рисунок 2. Клиническая эффективность применения ПУВА-терапии у больного преимущественно с фолликулотропными очагами (а) и у больного с инфильтративно-бляшечными очагами (б)
Figure 2. Clinical picture of patient with folliculotropic mycosis fungoides (a) and plaque stage mycosis fungoides before and after PUVA treatment (b)

терапии оказывает позитивное влияние, препятствуя прогрессии заболевания.

Обращает на себя внимание и обнаруженная в данном исследовании отрицательная корреляция mSWAT после фототерапии с экспрессией гена *ИЛ17А*, что позволяет рассматривать данный цитокин как прогностически благоприятный, учитывая, что низкая экспрессия генов *ИЛ17А* и *ИЛ17F* при ГМ может быть связана с нарушением иммунного надзора и способствовать онкогенезу [17], а применение в терапии блокаторов пути интерлейкина-17А может вызывать прогрессию ГМ [8]. Более того, относительно низкая экспрессия *ИЛ-17* может объяснить отсутствие нейтрофильной

инфильтрации в опухолях, что является причиной частого возникновения бактериальных инфекций в коже при ТКЛК [6].

Поскольку ТКЛК происходят из Т-клеток, которые играют жизненно важную роль в противоопухолевом ответе, воздействия, позволяющие реализовать реверсирование иммунологических механизмов, ведущих к злокачественной лимфопротиферации, представляются весьма перспективными [18]. В связи с чем важным результатом данного исследования является выявленное формирование под влиянием фототерапии цитокиновой сети в пораженной коже больных ГМ. Установленный эффект фототерапии в виде

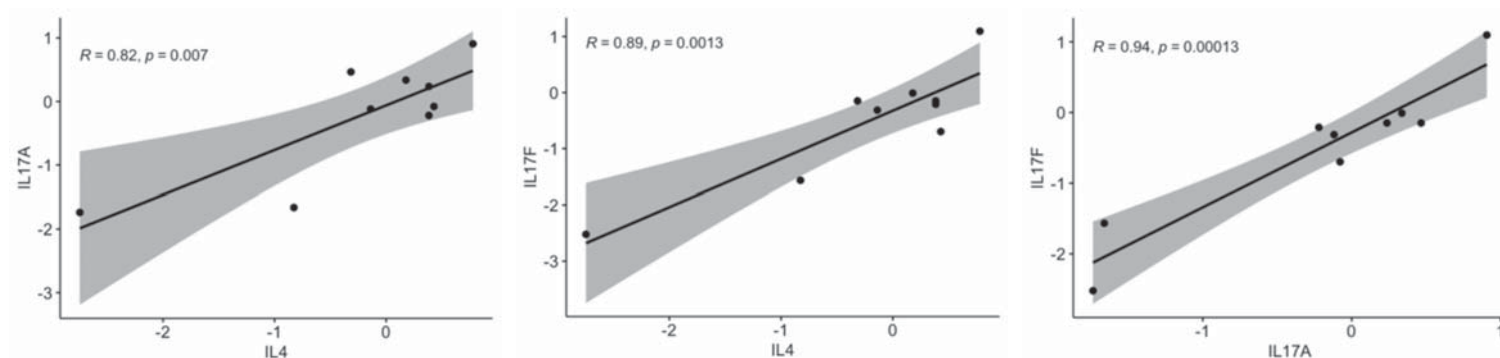


Рисунок 3. Корреляционные взаимодействия между экспрессией генов исследуемыми цитокинами в биоптате пораженной кожи больных ГМ при лечении УФВ-311 нм
Figure 3. Correlation interactions between gene expression of the studied cytokines in the affected skin of patients with mycosis fungoides after treatment of UVB-NB

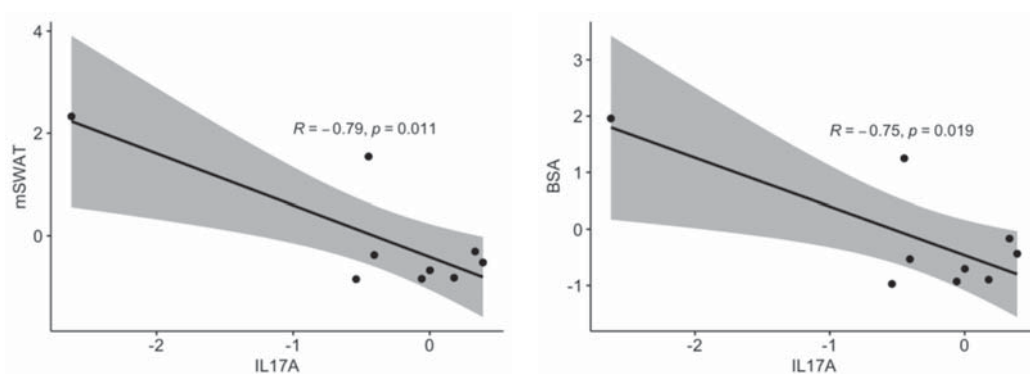


Рисунок 4. Корреляционные взаимодействия между клиническими индексами тяжести заболевания (mSWAT, BSA) и экспрессией гена ИЛ17А в пораженной кожи больных ГМ под воздействием ПУВА-терапии
Figure 4. Correlation interactions between clinical disease severity indices (mSWAT, BSA) and gene expression of IL17A in affected skin of patients with mycosis fungoides after treatment of PUVA

формирования в коже кластера цитокинов с высокой силой межцитокиновой корреляции, скорее всего, и является тем воздействием, которое обеспечивает «реверсирование иммунологических механизмов», нормализующих функцию Т-клеток и, соответственно, обеспечивающих позитивный эффект фототерапии.

Механизмы, лежащие в основе цитокиновой нормализации функции Т-клеток под влиянием фототерапии

у больных ГМ, требуют дальнейшего изучения и проведения исследований в выборках большего размера. Однако формирование крупных выборок и распределение больных по сопоставимым группам — сложная задача, являющаяся существенным ограничением в проведении подобных исследований, посвященных ГМ, ввиду орфанности патологии и выраженной гетерогенности клинических проявлений.

Литература

1. de Masson A., O'Malley J.T., Elco C.P., et al. High-throughput sequencing of the T cell receptor β gene identifies aggressive early-stage mycosis fungoides. *Sci Transl Med.* 2018; 10(440): eaar5894. DOI: 10.1126/scitranslmed.aar5894.
2. Jawed S.I., Myskowski P.L., Horwitz S., et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70(2): 205.e1–22. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.07.049.
3. Kienzl P., Polacek R., Reithofer M., et al. The cytokine environment influence on human skin-derived T cells. *FASEB J.* 2019; 33(5): 6514–25. DOI: 10.1096/fj.201801416R.
4. Johnson V.E., Vonderheid E.C., Hess A.D., et al. Genetic markers associated with progression in early mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28(11): 1431–5. DOI: 10.1111/jdv.12299.
5. Yoo J., Shah F., Velangi S., et al. Secukinumab for treatment of psoriasis: does secukinumab precipitate or promote the presentation of cutaneous T-cell lymphoma? *Clin Exp Dermatol.* 2019; 44(4): 414–7. DOI: 10.1111/ced.13777.

References

1. de Masson A., O'Malley J.T., Elco C.P., et al. High-throughput sequencing of the T cell receptor β gene identifies aggressive early-stage mycosis fungoides. *Sci Transl Med.* 2018; 10(440): eaar5894. DOI: 10.1126/scitranslmed.aar5894.
2. Jawed S.I., Myskowski P.L., Horwitz S., et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70(2): 205.e1–22. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.07.049.
3. Kienzl P., Polacek R., Reithofer M., et al. The cytokine environment influence on human skin-derived T cells. *FASEB J.* 2019; 33(5): 6514–25. DOI: 10.1096/fj.201801416R.
4. Johnson V.E., Vonderheid E.C., Hess A.D., et al. Genetic markers associated with progression in early mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28(11): 1431–5. DOI: 10.1111/jdv.12299.
5. Yoo J., Shah F., Velangi S., et al. Secukinumab for treatment of psoriasis: does secukinumab precipitate or promote the presentation of cutaneous T-cell lymphoma? *Clin Exp Dermatol.* 2019; 44(4): 414–7. DOI: 10.1111/ced.13777.

6. Miyagaki T., Sugaya M., Suga H., et al. IL-22, but not IL-17, dominant environment in cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(24): 7529–38. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1192.
7. Krejsgaard T., Litvinov I.V., Wang Y., et al. Elucidating the role of interleukin-17F in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2013; 122(6): 943–50. DOI: 10.1182/blood-2013-01-480889.
8. Amitay-Laish I., Guenova E., Ortiz-Romero P.L., et al. The Course of Mycosis Fungoides under Cytokine Pathway Blockers: A Multicentre Analysis of Real-life Clinical Data. *Acta Derm Venereol.* 2020; 100(16): adv00277. Published 2020 Sep 30. DOI: 10.2340/00015555-3642.
9. Schlapbach C. TOXic T-cell cytokines wreak havoc in CTCL skin. *Blood.* 2023; 141(2): 127–8. DOI: 10.1182/blood.2022018390.
10. Клинические рекомендации по диагностике и лечению грибовидного микоза. Доступно на https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/223_1
11. Trautinger F., Knobler R., Willemze R., et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer.* 2006; 42(8): 1014–30. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.025.
12. Yoo E.K., Rook A.H., Elenitsas R., et al. Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell Lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol.* 1996; 107(2): 235–42. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12329711.
13. Aufiero B.M., Talwar H., Young C., et al. Narrow-band UVB induces apoptosis in human keratinocytes. *J Photochem Photobiol B.* 2006; 82(2): 132–9. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2005.08.011.
14. Duthie M.S., Kimber I., Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol.* 1999; 140(6): 995–1009. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.02898.x.
15. Карамова А.Э., Жилова М.Б., Знаменская Л.Ф., Воронцова А.А. Эффективность фототерапии у больных грибовидным микозом: предварительные результаты сравнительного нерандомизированного исследования. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020; 96(5): 24–30. DOI: 10.25208/vdv1188-2020-96-5-24-30.
16. Boniface K., Bernard F.X., Garcia M., et al. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. *J Immunol.* 2005; 174(6): 3695–702. DOI: 10.4049/jimmunol.174.6.3695.
17. Papathelemi D., Patsatsi A., Papanastassiou D., et al. Protein and mRNA Expression Levels of Interleukin-17A, -17F and -22 in Blood and Skin Samples of Patients with Mycosis Fungoides. *Acta Derm Venereol.* 2020; 100(18): adv00326. DOI: 10.2340/00015555-3688.
18. Bobrowicz M., Fassnacht C., Ignatova D., et al. Pathogenesis and Therapy of Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma: Collegium Internationale Allergologicum (CIA). *Int Arch Allergy Immunol.* 2020; 181(10): 733–45. DOI: 10.1159/000509281.
6. Miyagaki T., Sugaya M., Suga H., et al. IL-22, but not IL-17, dominant environment in cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(24): 7529–38. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1192.
7. Krejsgaard T., Litvinov I.V., Wang Y., et al. Elucidating the role of interleukin-17F in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2013; 122(6): 943–50. DOI: 10.1182/blood-2013-01-480889.
8. Amitay-Laish I., Guenova E., Ortiz-Romero P.L., et al. The Course of Mycosis Fungoides under Cytokine Pathway Blockers: A Multicentre Analysis of Real-life Clinical Data. *Acta Derm Venereol.* 2020; 100(16): adv00277. Published 2020 Sep 30. DOI: 10.2340/00015555-3642.
9. Schlapbach C. TOXic T-cell cytokines wreak havoc in CTCL skin. *Blood.* 2023; 141(2): 127–8. DOI: 10.1182/blood.2022018390.
10. Russian clinical recommendations for diagnosis and treatment of mycosis fungoides. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/223_1 (In Russian).
11. Trautinger F., Knobler R., Willemze R., et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer.* 2006; 42(8): 1014–30. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.025.
12. Yoo E.K., Rook A.H., Elenitsas R., et al. Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell Lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol.* 1996; 107(2): 235–42. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12329711.
13. Aufiero B.M., Talwar H., Young C., et al. Narrow-band UVB induces apoptosis in human keratinocytes. *J Photochem Photobiol B.* 2006; 82(2): 132–9. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2005.08.011.
14. Duthie M.S., Kimber I., Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol.* 1999; 140(6): 995–1009. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.02898.x.
15. Karamova AE, Zhilova MB, Znamenskaya LF, Vorontsova AA. Efficiency of phototherapy in patients with mycosis fungoides: preliminary results of a comparative non-randomized study. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2020;96(5):24–30. DOI: 10.25208/vdv1188-2020-96-5-24-30 (In Russian).
16. Boniface K., Bernard F.X., Garcia M., et al. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. *J Immunol.* 2005; 174(6): 3695–702. DOI: 10.4049/jimmunol.174.6.3695.
17. Papathelemi D., Patsatsi A., Papanastassiou D., et al. Protein and mRNA Expression Levels of Interleukin-17A, -17F and -22 in Blood and Skin Samples of Patients with Mycosis Fungoides. *Acta Derm Venereol.* 2020; 100(18): adv00326. DOI: 10.2340/00015555-3688.
18. Bobrowicz M., Fassnacht C., Ignatova D., et al. Pathogenesis and Therapy of Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma: Collegium Internationale Allergologicum (CIA). *Int Arch Allergy Immunol.* 2020; 181(10): 733–45. DOI: 10.1159/000509281.

Информация об авторах

Воронцова Анастасия Александровна*, младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vorontsova@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3129-0050>

Карамова Арфеня Эдуардовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: karamova@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Никоноров Александр Александрович, доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов ФГБУ «Государственный научный центр дерматологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nikonorov_all@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7214-8176>

Вербенко Дмитрий Анатольевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов ФГБУ «Государственный научный центр дерматологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: verbenko@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>

Козлова Ирина Вячеславовна, младший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов ФГБУ «Государственный научный центр дерматологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ikozlova@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6328-363X>

Никонорова Евгения Рамильевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФБГНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР)»,
e-mail: gatiatulinaer@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6360-2194>

Кубанов Алексей Алексеевич, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: mailto:alex@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 05.04.2023

Принята к печати: 18.09.2023

Information about the authors

Anastasiia A. Vorontsova*, Research Assistant, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology,
e-mail: vorontsova@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3129-0050>

Arfena E. Karamova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology,
e-mail: karamova@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Alexandr A. Nikonorov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior Researcher, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology,
e-mail: nikonorov_all@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7214-8176>

Dmitry A. Verbenko, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology,
e-mail: verbenko@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>

Irina V. Kozlova, Research Assistant, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology,
e-mail: ikozlova@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6328-363X>

Eugenia R. Nikonorova, Cand. Sci. (Med.) Lead Researcher, All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR),
e-mail: gatiatulinaer@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6360-2194>

Alexey A. Kubanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology,
e-mail: alex@cnikvi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

* Corresponding author

Received 05 Apr 2023

Accepted 18 Sep 2023