

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16839>



Оценка экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* в коже больных атопическим дерматитом после фототерапии

© Козлова И.В.*, Чикин В.В., Городничев П.В., Лагун К.М., Носов Н.Ю.

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Обоснование. Ультрафиолетовое облучение кожи может активировать цитоплазматический рецептор ароматических углеводов AhR, который в комплексе со своим ядерным транслокатором ARNT связывается с промотором гена *FLG*, кодирующего белок защитного кожного барьера филаггрин. Это предполагает, что терапевтический эффект фототерапии может быть обусловлен не только иммуносупрессивным эффектом, но и стимуляцией продукции филаггрина.

Цель исследования. Оценить влияние ультрафиолетового облучения, используемого для различных методов фототерапии, на уровни экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* в коже пациентов с атопическим дерматитом.

Методы. В открытом проспективном сравнительном исследовании определяли уровни экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* в коже у больных с атопическим дерматитом, которым проводили узкополосную фототерапию или УФА1-терапию. Для определения степени тяжести заболевания рассчитывали индекс SCORAD. Экспрессию генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* в коже исследовали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. В исследование было включено 76 больных атопическим дерматитом. В коже пациентов была значительно уменьшена экспрессия гена *ARNT* ($p < 0,05$), отмечена тенденция к уменьшению экспрессии генов *FLG* и *AHR*. 37 больным была проведена узкополосная фототерапия, 39 больным — УФА1-терапия. Эффективной была как узкополосная фототерапия, так и УФА1-терапия. После узкополосной фототерапии в коже значительно повысился уровень экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT*. После УФА1-терапии увеличилась экспрессия генов *AHR* и *ARNT*, изменений экспрессии гена *FLG* не наблюдалось.

Заключение. Получены данные, свидетельствующие о том, что терапевтический эффект узкополосной фототерапии при атопическом дерматите может быть обусловлен стимуляцией экспрессии гена *FLG* в коже. Выявленные изменения экспрессии генов *AHR* и *ARNT* в коже больных атопическим дерматитом указывают на возможное участие их белковых продуктов AhR и ARNT в патогенезе заболевания.

Ключевые слова: атопический дерматит; узкополосная фототерапия; рецептор ароматических углеводов; филаггрин; экспрессия генов

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: исследование проведено при финансовой поддержке Минздрава России в рамках выполнения Государственного задания № 056-00003-24-02 на 2024 г. и на плановый период 2025 и 2026 гг., утвержденного 07.03.2024.

Для цитирования: Козлова И.В., Чикин В.В., Городничев П.В., Лагун К.М., Носов Н.Ю. Оценка экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* в коже больных атопическим дерматитом после фототерапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(1):59–68. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16839>



doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16839>

Evaluation of the expression of *FLG*, *AHR* and *ARNT* genes in the skin of patients with atopic dermatitis after phototherapy

© Irina V. Kozlova*, Vadim V. Chikin, Pavel V. Gorodnichev, Kseniya M. Lagun, Nikita Yu. Nosov

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Background. Ultraviolet irradiation of the skin can activate the cytoplasmic aryl hydrocarbon receptor AhR, which, in combination with its nuclear translocator ARNT binds to the promoter of the *FLG* gene encoding filaggrin, a protective skin barrier protein. This suggests that the therapeutic effect of phototherapy may be due not only to the immunosuppressive effect, but also to stimulation of filaggrin production.

Aims. To evaluate the effect of ultraviolet irradiation used for various phototherapy methods on the expression levels of the *FLG*, *AHR* and *ARNT* genes in the skin of patients with atopic dermatitis.

Methods. The expression levels of the *FLG*, *AHR* and *ARNT* genes were determined using real-time PCR. To define the severity of the disease, the SCORAD index was calculated.

Results. 76 patients with atopic dermatitis were included in the study. 37 patients underwent narrow-band phototherapy; 39 — UVA1 therapy. Both methods of phototherapy were effective. After narrow-band phototherapy, the level of expression of the *FLG*, *AHR* and *ARNT* genes significantly increased. After UVA1 therapy, the expression of the *AHR* and *ARNT* genes increased, and no changes in the expression of the *FLG* gene were observed.

Conclusions. Data have been obtained indicating that the therapeutic effect of narrow-band phototherapy in atopic dermatitis may be due to stimulation of the expression of the *FLG* gene in the skin. The revealed changes in the expression of the *AHR* and *ARNT* genes indicate the possible involvement of their protein products AhR and ARNT in the pathogenesis of the disease.

Keywords: atopic dermatitis; narrow-band ultraviolet phototherapy; aryl hydrocarbon receptor; filaggrin; gene expression

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Funding source: the study was conducted with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation as part of the implementation of the State Task No. 056-00003-24-02 for 2024 and for the planning period of 2025 and 2026, approved on 03.07.2024.

For citation: Kozlova IV, Chikin VV, Gorodnichev PV, Lagun KM, Nosov NYu. Evaluation of the expression of *FLG*, *AHR* and *ARNT* genes in the skin of patients with atopic dermatitis after phototherapy. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(1):59–68. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16839>



Обоснование

Фототерапия представляет собой эффективный метод лечения больных atopическим дерматитом, заключающийся в воздействии ультрафиолетового излучения на кожные покровы. Применение фототерапии позволяет достичь значительного улучшения состояния пациентов, а в ряде случаев — и полного регресса высыпаний [1–5].

Наиболее эффективными методами фототерапии считаются узкополосное средневолновое ультрафиолетовое облучение кожи (узкополосная фототерапия) и ультрафиолетовое облучение кожи дальнего длинноволнового диапазона (УФА1-терапия) [6]. Они различаются длиной волны используемого для терапии излучения и глубиной проникновения лучей в кожу. Узкополосная фототерапия заключается в облучении кожи ультрафиолетовыми лучами области В с максимумом эмиссии на длине волны 311 нм, которое проникает в эпидермис и поверхностные слои дермы. Для УФА1-терапии используется ультрафиолетовое излучение области А с длиной волны 320–400 нм, которое способно достигать глубоких слоев дермы.

Терапевтический эффект фототерапии обычно связывается с иммуносупрессивным действием ультрафиолетового излучения [7–9], которое воздействует на клетки кожи, повреждая ДНК кератиноцитов, лимфоцитов, макрофагов, участвующих в развитии воспалительной реакции в коже, что приводит к апоптозу этих клеток [10]. В результате уменьшается плотность воспалительного клеточного инфильтрата и снижается продукция клетками инфильтрата воспалительных цитокинов и хемокинов [11–15]. Ультрафиолетовое излучение также воздействует на антигенпрезентирующие клетки, способствуя уменьшению их числа в коже, что ослабляет экспонирование антигенов Т-лимфоцитам [16, 17]. Тем самым фототерапия, обладая иммуносупрессивным эффектом, способствует подавлению воспалительной реакции в коже, что приводит к уменьшению выраженности эритемы и инфильтрации в очагах поражения больных atopическим дерматитом.

Тем не менее в патогенезе atopического дерматита важное значение имеет также нарушение структуры защитного барьера кожи, в формировании которого принимает участие белок филаггрин, который кодируется геном *FLG* [18]. Имеются данные, что с воздействием ультрафиолетового излучения области В может быть связано восстановление защитного кожного барьера. Это излучение активирует рецептор ароматических углеводов AhR (цитоплазматический фактор транскрипции), который после своей активации перемещается в ядро клетки, где связывается с ядерным транслокатором рецептора ароматических углеводов ARNT [19–23]. Находясь в ядре клеток, комплекс AhR–ARNT способен связываться с промоторами различных генов, активируя их экспрессию, в том числе может быть активирован ген *FLG* [24, 25]. При этом эксперименты показали, что после воздействия ультрафиолетового излучения области А перемещения рецептора ароматических углеводов в ядро клетки не происходило [19]. Способность комплекса AhR–ARNT, образуящегося после воздействия ультрафиолетовых лучей, связываться с промотором гена *FLG* позволяет предполагать, что терапевтический эффект ультрафиолетового облучения кожи может быть обусловлен не только его иммуносупрессивным эффектом, но и стимуляцией

гена *FLG*, что может привести к повышению продукции белка филаггрина и способствовать восстановлению защитного кожного барьера.

В связи с этим **цель нашей работы** — оценить влияние разных спектральных диапазонов ультрафиолетового облучения кожи, используемого для различных методов фототерапии, на уровень экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* у пациентов с atopическим дерматитом.

Методы

Дизайн исследования

Проведено открытое проспективное сравнительное нерандомизированное исследование уровней экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* в коже пациентов с atopическим дерматитом, которым проводили лечение различными методами фототерапии — узкополосной фототерапией или УФА1-терапией.

В исследование включали пациентов с atopическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести. Тяжесть состояния пациентов оценивалась при помощи индекса SCORAD. Atopический дерматит рассценивали как имеющий среднюю тяжесть, если значение SCORAD находилось в пределах 25–50 баллов; как тяжелый, если значение SCORAD — более 50 баллов [26].

Включенную в исследование группу больных atopическим дерматитом распределяли на две подгруппы в зависимости от метода проводившейся фототерапии. Первую подгруппу составляли пациенты, которые получали курс общей узкополосной средневолновой ультрафиолетовой фототерапии (узкополосной фототерапии), вторую подгруппу — пациенты, получавшие курс общей ультрафиолетовой терапии дальнего длинноволнового диапазона (УФА1-терапии).

У всех включенных в исследование больных atopическим дерматитом, а также у контрольной группы, в которую включали здоровых лиц, получали биоптаты кожи. Уровни экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* в коже пациентов оценивали в сравнении с контрольной группой, а также до и после проведения фототерапии. Дополнительно проводили сравнение уровней экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* до и после терапии в подгруппах пациентов, распределенных по методу терапии (узкополосная фототерапия и УФА1-терапия).

Критерии соответствия

В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с atopическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести.

Критерием невключения в исследование было наличие у пациентов заболеваний и состояний, сопровождающихся повышенной чувствительностью к ультрафиолетовому излучению, хронических заболеваний в стадии декомпенсации, беременности.

Условия проведения

Исследование проводили на базе ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с 2021 по 2023 г.

Описание медицинского вмешательства

Узкополосную фототерапию начинали в дозе от 0,05 до 0,3 Дж/см², повышая ее каждые 1–2 процедуры па-

пациентам с II фототипом кожи на 0,03–0,05 Дж/см², а пациентам с III фототипом — на 0,05–0,10 Дж/см². Процедуры узкополосной фототерапии проводили 4 раза/нед в течение 5 недель.

УФА1-терапию пациентам с II фототипом кожи назначали в начальной дозе облучения 1,0–5,0 Дж/см² с последующим повышением на 1,0–5,0 Дж/см² каждые 1–2 процедуры, пациентам с III фототипом — в начальной дозе 5,0–10 Дж/см² с последующим ее повышением на 5,0–10,0 Дж/см² каждые 1–2 процедуры. Процедуры УФА1-облучения проводили 5 раз/нед в течение 4 недель.

От всех больных atopическим дерматитом и здоровых лиц, включенных в контрольную группу, получали биоптаты кожи. Биоптаты кожи, находящиеся в пробирке с реагентом для предотвращения деградации РНК RNeasy Lysis Reagent (QIAGEN, Германия), выдерживали в течение суток при температуре +4 °С, переносили в чистые промаркированные пробирки, взвешивали и отправляли на хранение в низкотемпературный холодильник (–80 °С). Выделение РНК из биоптатов осуществляли при помощи набора для выделения суммарной РНК и микро-РНК из реагента «Лира» («Биолабмикс», Россия) согласно инструкции производителя. Перед выделением РНК проводили гомогенизацию биоптата на приборе TissueLyser II (QIAGEN, Германия) в течение 10 мин с частотой встряхивания 25 Гц, используя стальной шарик диаметром 5 мм (QIAGEN, Германия) и 700 мкл лизирующего буфера «Лира» («Биолабмикс», Россия). Концентрацию РНК измеряли с помощью спектрофотометра NanoVue Plus (General Electric, США).

ПЦР в реальном времени. ПЦР в реальном времени проводили в 96-луночных оптических планшетах MicroAmp (ThermoFisher Scientific, США) с использованием набора праймеров и зондов («Синтол», Россия). ПЦР-реакцию проводили в 25 мкл при помощи набора реагентов «БиоМастер» ОТ-ПЦР-РВ (2х) («Биолабмикс», Россия) согласно протоколу производителя. ПЦР в реальном времени проводили на приборе QuantStudio5 Real-Time PCR Systems (ThermoFisher Scientific, США). Протокол амплификации состоял из следующих стадий: обратная транскрипция 45 °С — 20 мин, первичная денатурация 95 °С — 5 мин, затем 40 циклов, включавших денатурацию 95 °С — 15 с, отжиг 60 °С — 1 мин. Считывание флуоресценции прибором производилось на стадии отжига. Данные после постановки ПЦР в реальном времени обрабатывали с помощью программного обеспечения прибора Quant Studio Design & Analysis Software (ThermoFisher Scientific, США). Для каждого образца РНК в качестве эндогенного контроля использовали ген домашнего хозяйства *GAPDH* (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа), обладающий константной экспрессией в различных тканях.

Оценка уровня экспрессии генов. Относительную экспрессию генов (*RE*) рассчитывали по формуле $RE = 2^{-\Delta\Delta C_t}$ с нормализацией по референсному гену и по контрольной группе по следующей схеме:

- 1) нормализация по референсному гену *GAPDH*

$$\Delta C_t = C_t (\text{исследуемого гена}) - C_t (GAPDH),$$

где C_t — величина порогового цикла;

- 2) расчет среднего значения ΔC_t для контрольной группы;

- 3) нормализация для каждого исследуемого гена в непораженной коже и в очаге поражения по контрольной группе

$$\Delta\Delta C_t = C_t (\text{исследуемого гена}) - \Delta C_{t \text{ среднее}} (\text{контрольной группы});$$

- 4) расчет относительного изменения экспрессии генов

$$RE = 2^{-\Delta\Delta C_t},$$

где *RE* = 1 означает отсутствие изменений в экспрессии генов.

Исходы исследования

Основной исход исследования. После проведенного лечения оценивали выраженность изменения значения индекса SCORAD, характеризовавшего степень тяжести atopического дерматита.

Оценивали исходный уровень экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* у больных atopическим дерматитом в сравнении с контрольной группой и изменение их экспрессии после лечения в сравнении с исходным уровнем.

Анализ в подгруппах

Оценивали изменения экспрессии в коже генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* в подгруппах больных atopическим дерматитом с учетом применявшегося для их лечения метода фототерапии. Характеризовали изменения экспрессии этих генов в подгруппе больных, которым проводили курс узкополосной фототерапии, и в подгруппе больных, получавших лечение методом УФА1-терапии. Сравнивали уровень экспрессии исследованных генов у больных, получавших лечение разными методами фототерапии, и в контрольной группе.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено этическим комитетом при ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (протокол заседания № 1 от 29 января 2021 г.), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины. Все включенные в исследование пациенты ознакомились и подписали добровольное информированное согласие на участие в его проведении.

Статистический анализ

Анализ данных проводили на языке программирования R (версия 4.3.3) и среды разработки RStudio (версия 2024.04.1) с использованием пакетов *skimr* для расчета описательных статистик и *ggplot2* — для визуализации. Для проверки распределения на нормальность применяли критерий Шапиро–Уилка. При нормальном распределении группы сравнивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, сравнение групп проводили с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Данные представлены в виде средних значений (*m*) ± стандартное отклонение (*SD*) либо медиан (*Me*) и нижних и верхних квартилей (*Q*₁–*Q*₃) в зависимости от распределения. Различия показателей считались статистически значимыми при *p* < 0,05. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена, для построения коррелограмм использовали пакет *ggcorrplot*.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Всего в исследование было включено 76 больных atopическим дерматитом в возрасте от 18 до 68 лет (средний возраст — 31 ± 11 лет), 36 мужчин и 40 женщин. Среди них у 46 (60,5%) пациентов был выявлен atopический дерматит средней тяжести, у 30 (39,5%) — тяжелый atopический дерматит. Значение SCORAD у включенных в исследование пациентов составило в среднем $49,1 \pm 12,1$ балла. 14 здоровых добровольцев было включено в исследование в качестве контрольной группы.

Курс узкополосной фототерапии был проведен 37 пациентам. Atopический дерматит характеризовался средней степенью тяжести у 23 (62,2%) из них, тяжелый atopический дерматит был выявлен у 14 (37,8%) пациентов. Значение SCORAD у пациентов, которым была назначена узкополосная фототерапия, составило в среднем $46,0 \pm 11,4$ балла.

УФА1-терапия была назначена 39 пациентам, среди которых у 23 (59,0%) пациентов atopический дерматит имел среднюю степень тяжести, у 16 (41,0%) был тяжелый atopический дерматит. Исходное значение SCORAD у пациентов, которым проводилась УФА1-терапия, составило $51,9 \pm 12,2$ балла.

Основные результаты исследования

Всем пациентам проведено по 20 процедур фототерапии. Была отмечена эффективность как узкополосной, так и УФА1-терапии.

Средняя суммарная доза облучения, полученная за курс узкополосной фототерапии, составила $10,6 \pm 2,9$ Дж/см². После проведения лечения изменилось распределение больных по степени тяжести: преобладали пациенты с легким atopическим дерматитом. Atopический дерматит после курса узкополосной фототерапии был легким у 23 (62,2%) пациентов, у 14 (37,8%) пациентов характеризовался средней тяжестью. Значение индекса SCORAD статистически значимо уменьшилось с исходного значения $46,0 \pm 11,4$ до $22,1 \pm 12,2$ балла ($p < 0,05$).

Средняя суммарная доза, полученная пациентами в процессе УФА1-терапии, составила $407,9 \pm 138,7$ Дж/см². После курса терапии преобладали больные, у которых заболевание расценивалось как лег-

кое. Atopический дерматит был легким у 25 (64,1%) пациентов, средней тяжести — у 12 (30,8%) и тяжелым — у 2 (5,1%). Значение индекса SCORAD у пациентов статистически значимо уменьшилось с исходного значения $51,9 \pm 12,2$ до $23,6 \pm 13,2$ балла ($p < 0,05$).

Результаты определения экспрессии генов FLG, AHR и ARNT в коже больных atopическим дерматитом.

При сравнении уровней экспрессии генов AHR, ARNT и FLG у пациентов ($n = 76$) перед началом терапии со значениями, выявленными в контрольной группе ($n = 14$), статистически значимые различия обнаружены только для гена ARNT ($p < 0,05$), экспрессия которого была снижена в 1,7 раза (табл. 1). Наблюдалась также тенденция к снижению уровней экспрессии генов AHR и FLG в 1,2 и 1,4 раза соответственно (рис. 1).

При сравнении значений уровней экспрессии генов AHR, ARNT и FLG в коже больных ($n = 76$) до и после курса фототерапии обнаружены статистически значимые различия ($p < 0,05$) для всех трех генов (рис. 2, 3). Отмечена общая тенденция повышения экспрессии генов AHR, ARNT и FLG у больных соответственно в 1,5; 1,3 и 1,6 раза по сравнению с ее уровнем до начала лечения. При этом после проведения фототерапии уровень экспрессии исследованных генов в коже больных atopическим дерматитом статистически значимо не отличался от контрольной группы.

Корреляционный анализ выявил положительную связь умеренной силы между уровнями экспрессии генов AHR и ARNT ($r = 0,481$; $p < 0,05$) у пациентов с atopическим дерматитом ($n = 76$) после курса фототерапии (см. рис. 3). Не было выявлено других корреляционных связей между уровнями экспрессии генов AHR, ARNT и FLG, а также между уровнями их экспрессии и значением индекса SCORAD как до начала терапии, так и после ее окончания (см. рис. 2, 3).

Дополнительные результаты исследования

Сравнение уровней экспрессии генов AHR, ARNT и FLG до начала терапии в подгруппах больных по методу фототерапии с контрольной группой показало статистически значимые различия только для гена ARNT у пациентов, которым проводилась УФА1-терапия ($p < 0,05$). Экспрессия гена ARNT в этой подгруппе была снижена в 2 раза по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1. Результаты сравнения уровней экспрессии генов в контрольной группе и у больных atopическим дерматитом до и после фототерапии
Table 1. Results of comparing gene expression levels in the control group and in patients with atopic dermatitis before and after phototherapy

Ген	Контрольная группа ($n = 14$)	Больные atopическим дерматитом	
		До фототерапии ($n = 76$)	После фототерапии ($n = 76$)
	$m (\pm SD)$	$Me (Q_1-Q_3)$	$Me (Q_1-Q_3)$
AHR	$1,103 (\pm 0,442)$	$0,882 (0,642-1,170)$	$1,280 (0,851-1,800)^{**}$
ARNT	$1,201 (\pm 0,702)$	$0,692 (0,519-0,925)^*$	$0,928 (0,669-1,430)^{**}$
FLG	$1,370 (\pm 0,981)$	$0,995 (0,686-1,490)$	$1,610 (0,880-2,270)^{**}$

Примечание. m — среднее значение; SD — стандартное отклонение; Me — медиана; Q_1 и Q_3 — первый и третий квартили. * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой; ** — статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении со значениями до фототерапии.

Note: m — mean; SD — standard deviation; Me — median; Q_1 and Q_3 — first and third quartiles. * — statistically significant differences ($p < 0.05$) when compared with the control group; ** — statistically significant differences ($p < 0.05$) when compared with the values before phototherapy.

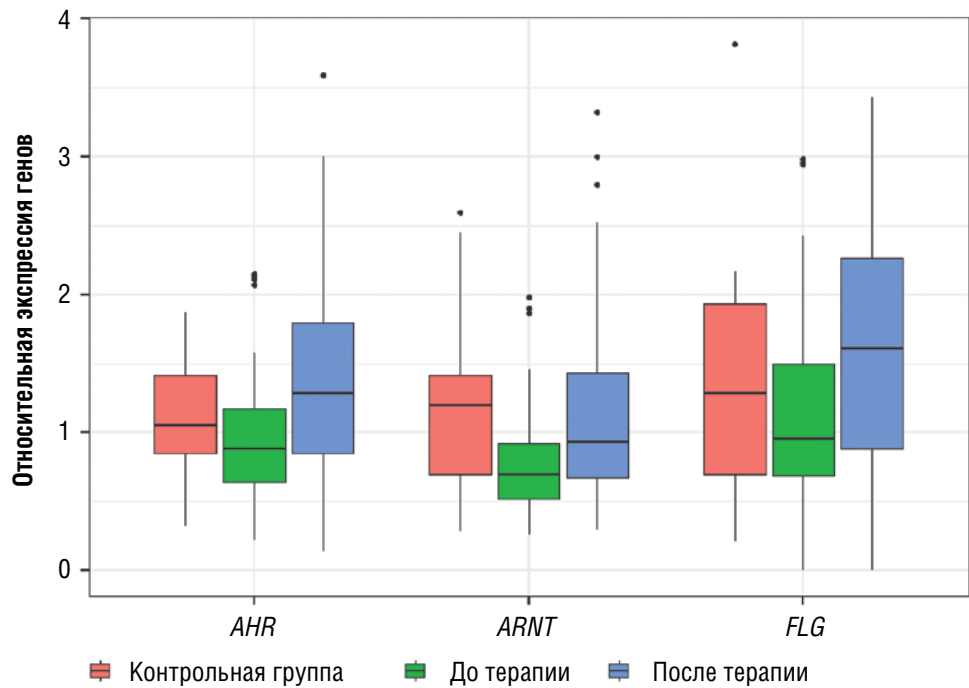


Рис. 1. Экспрессия генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* у пациентов с атопическим дерматитом ($n = 76$)
Fig. 1. Expression of *AHR*, *ARNT* and *FLG* genes in patients with atopic dermatitis ($n = 76$)

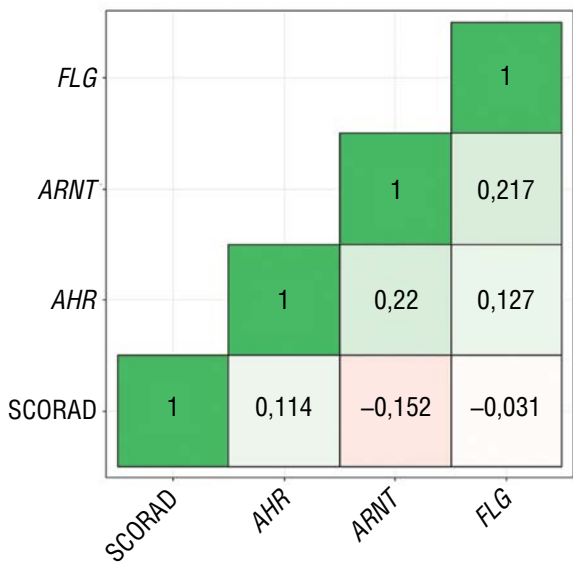


Рис. 2. Корреляционные взаимодействия у больных атопическим дерматитом до фототерапии
Fig. 2. Correlation interactions in patients with atopic dermatitis before phototherapy

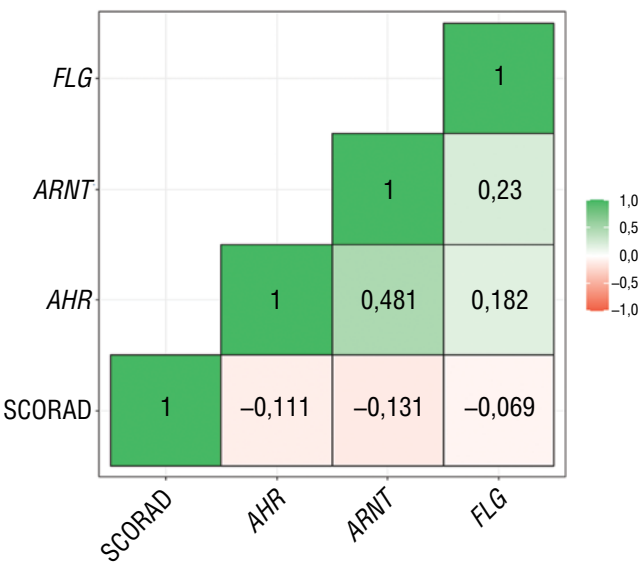


Рис. 3. Корреляционные взаимодействия у больных атопическим дерматитом после фототерапии
Fig. 3. Correlation interactions in patients with atopic dermatitis after phototherapy

Были выявлены изменения экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* в коже больных после окончания терапии по сравнению с исходными значениями (рис. 4).
В подгруппе больных, получивших узкополосную фототерапию ($n = 37$), обнаружено статистически значимое увеличение уровня экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG*, экспрессия которых повысилась соответственно в 1,4 раза ($p < 0,05$); 1,5 раза ($p < 0,05$) и 1,6 раза ($p < 0,001$).

В подгруппе больных, которым был проведен курс УФА1-терапии ($n = 39$), статистически значимо повысился уровень экспрессии только генов *AHR* и *ARNT*. Экспрессия гена *AHR* повысилась в 1,7 раза ($p < 0,05$), гена *ARNT* — в 1,2 раза ($p < 0,05$). Однако статистически значимого повышения уровня экспрессии гена *FLG* в коже больных атопическим дерматитом после курса УФА1-терапии выявлено не было.

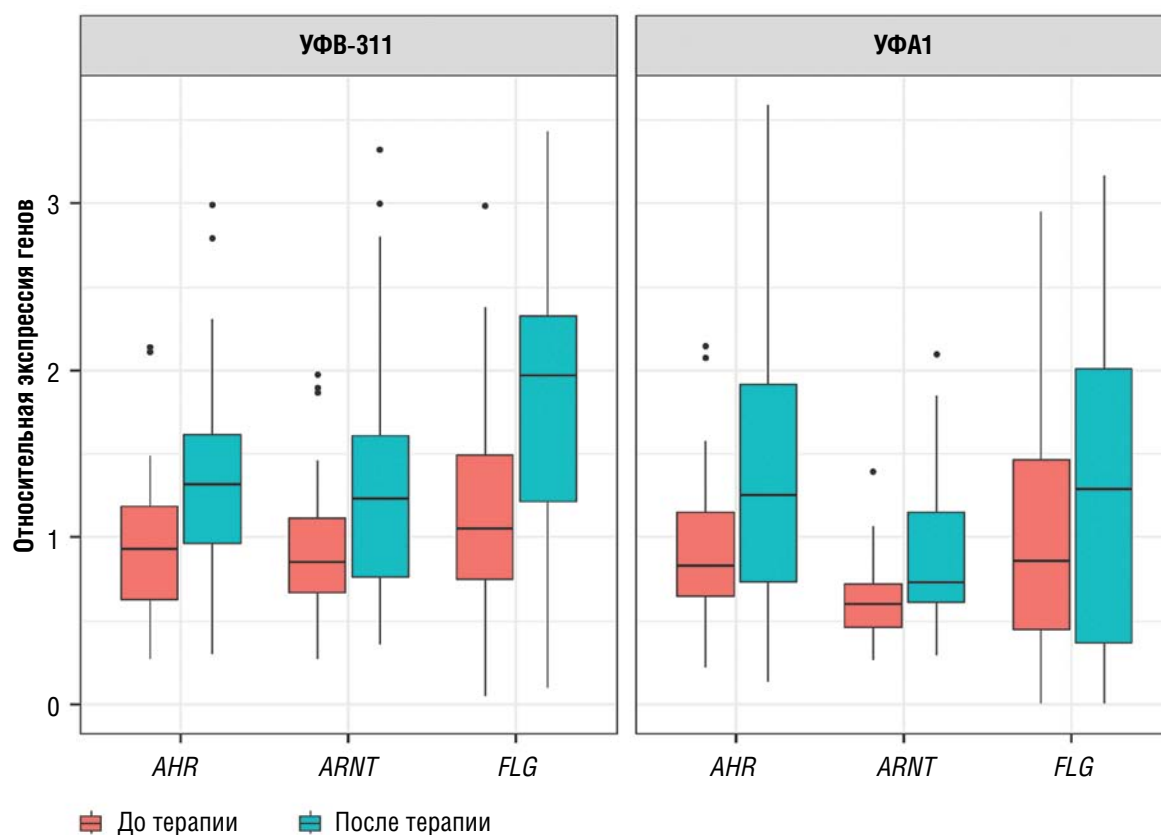


Рис. 4. Изменение уровней экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* у больных atopическим дерматитом под влиянием узкополосной и УФА1-терапии
Fig. 4. Changes in the expression levels of the *AHR*, *ARNT* and *FLG* genes in patients with atopic dermatitis under the influence of narrow-band and UFA1-therapy

После проведенного лечения как методом узкополосной фототерапии, так и методом УФА1-терапии статистически значимых отличий уровней экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* в коже больных atopическим дерматитом от контрольной группы выявлено не было.

Корреляционный анализ, проведенный при разделении больных на подгруппы в зависимости от метода фототерапии, также обнаружил положительные связи умеренной силы между уровнями экспрессии *AHR* и *ARNT* как после узкополосной фототерапии ($r = 0,450$; $p < 0,05$), так и после УФА1-терапии ($r = 0,521$; $p < 0,05$).

Обсуждение

В результате проведенных исследований получены данные о сниженной в коже больных atopическим дерматитом средней и тяжелой степени экспрессии гена *ARNT*, кодирующего ядерный транслокатор рецептора ароматических углеводов *ARNT*, и тенденции к снижению уровня экспрессии генов рецептора ароматических углеводов *Ahr* и основного белка защитного кожного барьера филаггрина *FLG*. Однако после проведенного эффективного курса фототерапии как методом узкополосной фототерапии, так и методом УФА1-терапии экспрессия генов *AHR* и *ARNT* значительно повышалась до уровней, сопоставимых с уровнями, обнаруженными в коже здоровых лиц. Если до начала лечения уровни экспрессии генов *AHR* и *ARNT* не коррелировали между собой, то после лечения отмечена

корреляционная связь между этими показателями как после узкополосной фототерапии, так и после УФА1-терапии. В то же время к повышению экспрессии гена *FLG* приводила только узкополосная фототерапия, при которой в терапевтических целях используется ультрафиолетовое облучение области В (УФВ) с максимумом эмиссии на длине волны 311 нм, а УФА1-терапия не привела к ее повышению.

Имеются данные, указывающие, что эффект УФВ-излучения на экспрессию в коже гена *FLG* может различаться в зависимости от срока, прошедшего после воздействия, или величины дозы облучения. Через 24 ч после однократной процедуры УФВ-излучения на кожу здоровых добровольцев в дозе, соответствующей двум минимальным эритемным дозам, наблюдалось статистически значимое снижение уровня экспрессии гена *FLG* ($p = 0,02$), однако уже через 72 ч после воздействия УФВ-излучения уровни экспрессии гена *FLG* в облученной и необлученной коже были сопоставимы [27]. Предполагается, что снижение экспрессии гена *FLG* через 24 ч после облучения происходило из-за повреждения ДНК и развития воспаления, вызванного ультрафиолетовым излучением [27].

Однако после курса процедур узкополосной фототерапии, проведенного больным atopическим дерматитом нами и другими исследователями, был отмечен противоположный по направленности эффект УФВ-излучения на экспрессию гена *FLG*. Так, в отличие от однократного воздействия УФВ-излучения курс процедур узкополосной фототерапии, проведенный боль-

ным атопическим дерматитом S. Tintle и соавт. (2011), привел к повышению экспрессии гена *FLG* [13], что согласуется с нашими результатами.

Полученные нами данные о повышении экспрессии гена *FLG* в коже больных атопическим дерматитом после курса узкополосной фототерапии соответствуют результатам исследования E. Fritsche и соавт. (2007), показавших, что после воздействия ультрафиолетового излучения области В цитоплазматический рецептор ароматических углеводов AhR перемещается в ядро клетки, где, действуя в комплексе с ядерным транслокатором ARNT, может связываться с промотором различных генов, в том числе с промотором гена *FLG* [19]. Наши данные об отсутствии значимой динамики экспрессии гена *FLG* после курса УФА1-терапии также соответствуют данным E. Fritsche и соавт. (2007), обнаружившим, что после воздействия ультрафиолетового излучения области А перемещения рецептора ароматических углеводов AhR из цитоплазмы в ядро клетки не происходит [19].

Патогенетически значимым может быть выявление у больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести пониженного уровня экспрессии *ARNT* на фоне тенденции к снижению экспрессии гена *AHR*. Считается, что рецептор ароматических углеводов AhR влияет на развитие воспалительной реакции в коже при атопическом дерматите [28–30]. Можно предполагать, что низкая экспрессия генов *AHR* и *ARNT* ассоциируется со снижением продукции соответствующих белковых продуктов AhR и ARNT, стимулирующих активность гена *FLG*, и тем самым со снижением продукции филаггрина. В связи с этим AhR рассматривается как вероятная мишень для терапевтического воздействия при заболеваниях кожи [30, 31]. Выявление корреляционной связи между уровнями экспрессии генов *AHR* и *ARNT* как после курса узкополосной фототерапии, так и после лечения методом УФА1-терапии при отсутствии этой связи до начала терапии, когда состояние больных расценивалось как среднетяжелое и тяжелое, предполагает, что может существовать оптимальное соотношение уровней AhR и ARNT, необходимых для формирования комплексов AhR–ARNT, связывающихся с промотором гена *FLG*.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является небольшой размер выборки больных атопическим дерматитом в подгруппах, в которых проводилось лечение разными методами фототерапии. Возможно также влияние вмешивающихся факторов. Так, на экспрессию гена *FLG* влияют также воспалительные Th2-цитокины — интерлейкины IL-4 и IL-13, которые помимо индукции и поддержания в коже больных атопическим дерматитом воспалительной реакции способны также подавлять продукцию филаггрина [32]. В связи с этим выявленное повышение экспрессии гена *FLG* после узкополосной фототерапии может быть обусловлено активацией экспрессии гена *FLG* не только в результате связывания комплексов AhR–ARNT с его промотором, но и подавлением воспалительной реакции в коже, выраженность которой ассоциируется с продукцией IL-4 и IL-13.

Помимо влияния воспалительных Th2-цитокинов еще одним ограничением исследования является то, что не учитывалось наличие у пациентов мутаций гена *FLG*, что также может оказывать воздействие на экспрессию данного гена и состояния защитного барьера кожи. Также влияние на экспрессию гена *FLG* и восстановление защитного барьера кожи может оказывать использование пациентами эмоленов, что не учитывалось в проведенном исследовании.

Заключение

Получены данные, свидетельствующие о том, что терапевтический эффект узкополосной фототерапии при атопическом дерматите может быть обусловлен не только ее иммуносупрессивным действием, но и стимуляцией экспрессии гена *FLG* в коже, что может приводить к повышению продукции филаггрина и улучшению состояния защитного барьера кожи. Кроме того, полученные данные о снижении экспрессии гена *ARNT* на фоне тенденции к снижению экспрессии гена *AHR* в коже находившихся под наблюдением больных указывают на возможное участие AhR, действующего в комплексе с ARNT, в патогенезе атопического дерматита. В связи с этим рецептор ароматических углеводов AhR может рассматриваться как возможная терапевтическая мишень для лечения больных атопическим дерматитом. ■

Литература/References

1. Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:511–520. doi: 10.2147/CCID.S87987
2. Ortiz-Salvador JM, Pérez-Ferriols A. Phototherapy in atopic dermatitis. Adv Exp Med Biol. 2017;996:279–286. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_23
3. Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э., Давлетбаева Л.Х. Ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА1-терапия) в лечении больных атопическим дерматитом. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):26–37. [Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AE, Davletbaeva LK. Long-wavelength ultraviolet A (UVA-1) phototherapy for the treatment of patients with atopic dermatitis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(5):26–37. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1286
4. Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э., Мончаковская Е.С. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия больных атопическим дерматитом: эффективность и безопасность. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2022;99(6):79–88. [Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AE, Monchakovskaya ES. Narrow-band medium-wave ultraviolet therapy in patients with atopic dermatitis: efficacy and safety. Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy. 2022;99(6):79–88. (In Russ.)] doi: 10.17116/kurort20229906179
5. Чикин В.В., Карамова А.Э., Кубанов А.А., Жилова М.Б., Гордичнев П.В., Аулова К.М. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия больных атопическим дерматитом: анализ факторов, влияющих на выраженность терапевтического эффекта. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):52–63. [Chikin VV, Karamova AE,

Kubakov AA, Zhilova MB, Gorodnichev PV, Aulova KM. Narrow-band UVB phototherapy in patients with atopic dermatitis: analysis of the factors determining treatment efficacy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(5):52–63. (In Russ.) doi: 10.25208/vdv15828

6. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo) therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):501–513. doi: 10.1111/bjd.12645

7. Hart PH, Norval M, Byrne SN, Rhodes LE. Exposure to ultraviolet radiation in the modulation of human diseases. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:55–81. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012809

8. Kemény L, Varga E, Novak Z. Advances in phototherapy for psoriasis and atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(11):1205–1214. doi: 10.1080/1744666X.2020.1672537

9. Vieyra-Garcia PA, Wolf P. A deep dive into UV-based phototherapy: Mechanisms of action and emerging molecular targets in inflammation and cancer. *Pharmacol Ther*. 2021;222:107784. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107784

10. Krutmann J, Morita A. Mechanisms of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1999;4(1):70–72. doi: 10.1038/sj.jidsp.5640185

11. Sethi G, Sodhi A. Role of p38 mitogen-activated protein kinase and caspases in UV-B-induced apoptosis of murine peritoneal macrophages. *Photochem Photobiol*. 2004;79(1):48–54.

12. Novák Z, Bérces A, Rontó G, Pállinger E, Dobozy A, Kemény L. Efficacy of different UV-emitting light sources in the induction of T-cell apoptosis. *Photochem Photobiol*. 2004;79(5):434–439. doi: 10.1562/ra-003r.1

13. Tintle S, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fujita H, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, et al. Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):583–93.e1–4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.042

14. Suárez-Fariñas M, Gittler JK, Shemer A, Cardinale I, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Residual genomic signature of atopic dermatitis despite clinical resolution with narrow-band UVB. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):577–579. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.010

15. Gambichler T, Kreuter A, Tomi NS, Othlinghaus N, Altmeyer P, Skrygan M. Gene expression of cytokines in atopic eczema before and after ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol*. 2008;158(5):1117–1120. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08498.x

16. Duthie MS, 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

17. Hatakeyama M, Fukunaga A, Washio K, Taguchi K, Oda Y, Ogura K, Nishigori C. Anti-inflammatory role of Langerhans cells and apoptotic keratinocytes in ultraviolet-B-induced cutaneous inflammation. *J Immunol*. 2017;199(8):2937–2947. doi: 10.4049/jimmunol.1601681

18. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):36–43. doi: 10.1016/j.anaai.2019.10.008

19. Fritsche E, Schäfer C, Calles C, Bernsmann T, Bernshausen T, Wurm M, et al. Lightening up the UV response by identification of

the arylhydrocarbon receptor as a cytoplasmic target for ultraviolet B radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(21):8851–8856. doi: 10.1073/pnas.0701764104

20. Gargaro M, Scalisi G, Manni G, Mondanelli G, Grohmann U, Fallarino F. The landscape of AhR regulators and coregulators to fine-tune AhR functions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):757. doi: 10.3390/ijms22020757

21. Bock KW, Köhle C. The mammalian aryl hydrocarbon (Ah) receptor: from mediator of dioxin toxicity toward physiological functions in skin and liver. *Biol Chem*. 2009;390(12):1225–1235. doi: 10.1515/BC.2009.138

22. Bock KW. Aryl hydrocarbon receptor (AHR): From selected human target genes and crosstalk with transcription factors to multiple AHR functions. *Biochem Pharmacol*. 2019;168:65–70. doi: 10.1016/j.bcp.2019.06.015

23. Городничев П.В. Роль рецептора ароматических углеводородов в патогенезе atopического дерматита. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2023;99(3):11–22. [Gorodnichev PV. The role of the aromatic hydrocarbon receptor in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(3):11–22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv4775>

24. Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Kiyomatsu-Oda M, Takemura M, Ohno F, Ito T, et al. Aryl hydrocarbon receptor activation restores filaggrin expression via OVOL1 in atopic dermatitis. *Cell Death Dis*. 2017;8(7):e2931. doi: 10.1038/cddis.2017.322

25. Furue M, Tsuji G, Mitoma C, Nakahara T, Chiba T, Morino-Koga S, et al. Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol Sci*. 2015;80(2):83–88. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.07.011

26. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891

27. Simonsen S, Thyssen JP, Heegaard S, et al. Expression of Filaggrin and its Degradation Products in Human Skin Following Erythematous Doses of Ultraviolet B Irradiation. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(7):797–801. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-2662>

28. Furue M, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G. Aryl hydrocarbon receptor in atopic dermatitis and psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5424. doi: 10.3390/ijms20215424

29. Dec M, Arasiewicz H. Aryl hydrocarbon receptor role in chronic inflammatory skin diseases: a narrative review. *Postepy Dermatol Alergol*. 2024;41(1):9–19. doi: 10.5114/ada.2023.135617

30. Shirley SN, Watson AE, Yusuf N. Pathogenesis of inflammation in skin disease: From molecular mechanisms to pathology. *Int J Mol Sci*. 2024;25(18):10152. doi: 10.3390/ijms251810152

31. Napolitano M, Patruno C. Aryl hydrocarbon receptor (AhR) a possible target for the treatment of skin disease. *Med Hypotheses*. 2018;116:96–100. doi: 10.1016/j.mehy.2018.05.001

32. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, De Benedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):150–155. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.031

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Проведение молекулярно-биологических исследований, статистическая обработка данных — И.В. Козлова; концепция и дизайн исследования — В.В. Чикин; получение образцов клинического материала — П.В. Городничев; выделение РНК из биоптатов кожи — К.М. Лагун; дизайн исследования и редактирование статьи — Н.Ю. Носов.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Conducting molecular biological studies, statistical data processing — Irina V. Kozlova; concept and design of the study — Vadim V. Chikin; obtaining samples of clinical material — Pavel V. Gorodnichev; isolation of RNA from skin biopsies — Kseniya M. Lagun; design of the study and editing of the article — Nikita Yu. Nosov.

Информация об авторах

***Козлова Ирина Вячеславовна** — адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6328-363X>; eLibrary SPIN: 3574-4048; e-mail: ikozlova_work@inbox.ru

Чикин Вадим Викторович — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Городничев Павел Викторович — ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: gorpav@icloud.com

Лагун Ксения Михайловна — ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9700-2455>; eLibrary SPIN: 4770-8904; e-mail: xobanaa@mail.ru

Носов Никита Юрьевич — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-8359>; eLibrary SPIN: 8806-8539; e-mail: nnosov@cnikvi.ru

Information about the authors

***Irina V. Kozlova** — address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6328-363X>; eLibrary SPIN: 3574-4048; e-mail: ikozlova_work@inbox.ru

Vadim V. Chikin — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Pavel V. Gorodnichev — ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: gorpav@icloud.com

Kseniya M. Lagun — ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9700-2455>; eLibrary SPIN: 4770-8904; e-mail: xobanaa@mail.ru

Nikita Yu. Nosov — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-8359>; eLibrary SPIN: 8806-8539; e-mail: nnosov@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 14.10.2024

Принята к публикации: 19.01.2025

Опубликована онлайн: 27.01.2025

Submitted: 14.10.2024

Accepted: 19.01.2025

Published online: 27.01.2025