

## КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

М.Б. ЖИЛОВА, А.А. КУБАНОВ, И.Н. ЛЕСНАЯ, Н.В. ФРИГО, И.А. ВОЛКОВ, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ,  
В.А. ВОЛНУХИН

### Clinical, molecular and genetic studies of efficacy and safety of using UV irradiation for psoriasis patients

M.B. ZHILOVA, A.A. KUBANOV, I.N. LESNAYA, N.V. FRIGO, I.A. VOLKOV, L.F. ZNAMENSKAYA AND V.A. VOLNUKHIN

Об авторах:

М.Б. Жилова — заведующая отделением физиотерапии «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

А.А. Кубанов — заместитель директора по научной работе, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н.

И.Н. Лесная — заместитель директора по научно-клинической работе, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

Н.В. Фриго — главный научный сотрудник, заведующий отделом лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н.

И.А. Волков — научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.б.н.

Л.Ф. Знаменская — заведующая отделом дерматологии, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

В.А. Волнухин — ведущий научный сотрудник отделения по разработке физиотерапевтических методов лечения, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н.

Приведены результаты клинических и молекулярно-генетических исследований эффективности и безопасности лечения 87 больных распространенным псориазом УФ-излучением различных спектральных диапазонов. Показано, что проведение больным курса лечения с применением ПУВА-терапии или узкополосной средневолновой УФ-терапии с длиной волны 311 нм не вызывает развития клинически значимых мутаций в генах, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК. Установлено, что генотип GC гена XPC в позиции 32828 и генотип CC гена XPF в позиции 27945 могут являться предикторами выраженного терапевтического эффекта при лечении больных методами фототерапии. Получены данные, свидетельствующие о возможной протективной роли полиморфизма T > C в позиции 27945 гена XPF в развитии фототоксических реакций при проведении больным псориазом УФ-терапии.

**Ключевые слова:** псориаз, УФ-терапия, эффективность, безопасность, мутации, нуклеотидный полиморфизм, эксцизионная система репарации ДНК.

The authors give the results of clinical, molecular and genetic studies of efficacy and safety of treatment of 87 patients suffering from extensive psoriasis with the use of UV irradiation of different spectral ranges. They showed that the administration of a course of treatment with the use of the PUVA therapy or narrowband medium-wave UV therapy with the wavelength of 311 nm does not result in the development of any clinically significant genetic mutations associated with the DNA excision repair system. They revealed that the GC genotype of the XPC gene in the 32828 site and CC genotype of the XPF gene in the 27945 site may be predictors of a pronounced therapeutic effect in treatment of patients with the use of phototherapy methods. The authors obtained data confirming a possible protective role of T>C polymorphism in the 27945 site of the XPF gene in the development of phototoxic reactions when psoriasis patients undergo an UV therapy.

**Key words:** psoriasis, UV therapy, efficacy, safety, mutations, nucleotide polymorphism, DAN excision repair system.

Настоящее исследование выполнено в соответствии с Государственным контрактом №02.512.11.2323 от 05.05.2009 г. (шифр 2009-02-1.2-04-35-007) Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического

комплекса России на 2007—2012 гг.» Федерального агентства по науке и инновациям Министерства образования и науки Российской Федерации.

Известно, что длительная многокурсовая УФ-терапия, применяемая при лечении больных псориазом, увеличивает риск развития злокачественных опухолей кожи (в том числе плоскоклеточного рака кожи, базально-клеточного рака кожи и меланомы), а также стимулирует процессы преждевременного старения кожи [3, 5, 10—12, 16—18]. Одной

из причин возникновения побочных эффектов УФ-облучения является его повреждающее действие на клеточную ДНК, которое в свою очередь может приводить к нарушению синтеза кодируемых белков, возникновению и накоплению мутаций.

Основной системой, удаляющей повреждения ДНК, индуцируемые УФ-излучением, является эксцизионная система репарации нуклеотидов [2, 13]. Этот механизм реализуется с помощью набора ферментов, которые кодируются соответствующими генами (ХР-гены). Мутации, возникающие в генах, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК, потенциально могут явиться причиной нарушений в функционировании этой системы и способствовать развитию побочных эффектов УФ-излучения. Анализ мутаций генов, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК, у больных псориазом, возникающих под воздействием УФ-излучения, и отбор среди них клинически значимых мутаций, связанных с возникновением побочных эффектов и длительностью курса УФ-терапии, может являться важным аспектом при выборе стратегии лечения, прогнозирования его эффективности, безопасности и продолжительности.

Целью работы являлось клиническое и молекулярно-генетическое исследование эффективности и безопасности лечения больных псориазом УФ-излучением различных спектральных диапазонов с определением клинически значимых мутаций и нуклеотидных замен в генах, кодирующих ферменты эксцизионной системы репарации ДНК.

### Материал и методы

Обследованы 87 больных (65 мужчин и 22 женщины) со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, получавших УФ-терапию разных спектральных диапазонов (ПУВА-терапию или узкополосную средневолновую фототерапию с длиной волны 311 нм). В исследование были включены лица мужского и женского пола старше 18 лет. Из исследования исключались беременные и кормящие грудью женщины, пациенты, имевшие в анамнезе непереносимость УФ-излучения и фотосенсибилизаторов, а также пациенты, страдавшие заболеваниями, ассоциированными с повышенной чувствительностью к свету, злокачественными и доброкачественными новообразованиями, соматическими заболеваниями в стадии обострения или декомпенсации, болезнями центральной нервной системы.

Лечение методами УФ-терапии разных спектральных диапазонов проведено 84 пациентам. Трём больным, ранее длительно получавшим УФ-терапию, в связи с развитием серьезных побочных эффектов (крапчатой пигментации и новообразований кожи) проведение фототерапии было прекращено и в дальнейшем пожизненно запрещено. ПУВА-терапия проведена 66 больным (54 пациента получали общую ПУВА-терапию с пероральным

применением фотосенсибилизаторов и облучением всего кожного покрова, 12 — общие ПУВА-ванны). Лечение методом узкополосной средневолновой фототерапии с длиной волны 311 нм проведено 18 больным.

Облучение осуществляли в ультрафиолетовых кабинках Waldmann UV 7001K («Herbert Waldmann GmbH & Co. KG», Германия), укомплектованных лампами для проведения ПУВА-терапии (F85/100W-PUVA) и узкополосной средневолновой фототерапии 311 нм (F85/100W UV01-TL01). При ПУВА-терапии в качестве фотосенсибилизаторов использовали препараты аммифурина (таблетки по 20 мг) или оксорален (капсулы по 10 мг). При наличии противопоказаний к пероральному назначению фотосенсибилизаторов больным проводили ПУВА-ванны с использованием официального 0,3% раствора аммифурина, который растворяли в воде до конечной концентрации 1 мг/л (температура воды 36—37 °С, продолжительность ванны 15 мин.). Для проведения ПУВА-ванн использовали полимерную ванну для лечебных процедур с минеральными водами всех типов ВЛ-«ЛечМП» (ГУП «ЛЕЧМИНРЕСУРСЫ», Россия).

Клиническую эффективность терапии оценивали на основании определения динамики индекса распространенности и тяжести поражения кожи PASI [7]. Изменение величины индекса PASI в процессе лечения ( $\Delta$  PASI) рассчитывали в процентах по формуле:

$$\Delta \text{PASI} = \frac{(\text{PASI}_{\text{до лечения}} - \text{PASI}_{\text{после лечения}})}{\text{PASI}_{\text{до лечения}}} \cdot 100\%.$$

При значениях  $\Delta$ PASI  $\geq$  75% у больных констатировали выраженный терапевтический эффект, при значениях  $\Delta$ PASI  $<$  75% терапевтический эффект расценивали как незначительный или частичный. Оценка безопасности проведенного курса УФ-терапии осуществлялась на основании изучения частоты возникновения побочных реакций.

При проведении исследований по определению клинически значимых мутаций и нуклеотидных замен в генах, кодирующих ферменты эксцизионной системы репарации ДНК, в качестве биологического материала использованы:

- цельная кровь пациентов, забор которой осуществляли до начала лечения;
- биоптаты кожи пациентов с участков, не пораженных псориазическими высыпаниями (исследование биоптатов кожи осуществляли после курса УФ-терапии).

Для исследования были отобраны фрагменты 3 генов, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК:

- фрагмент 16-го экзона гена ХРС, в котором, по данным имеющейся литературы, обнаружена нуклеотидная замена, ассоциированная с высоким риском образования рака кожи [4, 9];

- 9-й экзон гена XPD, кодирующий функциональный домен DEAH-box, ответственный за расплетание двуцепочечной молекулы ДНК для последующей работы репарационного аппарата [4, 8, 9];
- 11-й экзон гена XPF, кодирующий район белка XPF, отвечающего за надрезание молекулы ДНК и удаление межнитевых поперечных сшивок молекулы ДНК в процессе эксцизионной репарации нуклеотидов [4, 6, 14].

Этапы изучения нуклеотидных последовательностей выбранных генов, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК, для поиска мутаций или нуклеотидных замен включали следующие виды исследований:

- выделение ДНК из биообразцов с использованием коммерческого набора реагентов DIATOM™ DNA PREP 100 (фирма «Изоген», Россия);
- амплификация ДНК выбранных генов для последующего секвенирования нуклеотидной последовательности с использованием набора реагентов фирмы «Синтол», Россия;
- детекция и визуализация продуктов амплификации ДНК выбранных генов;
- проведение сиквеновой реакции с использованием коммерческого набора реагентов для секвенирования ДНК Big Dye Terminator v 1.1 или v 3.1 Sequencing RR-100 (производства Applied Biosystems, США);
- проведение реакции секвенирования с помощью секвенатора 3130 Genetic Analyzer (производства Applied Biosystems, США), оснащенного программным обеспечением (Run 3130 Data Collection v 3.0; Sequencing Analysis 5.2; Seqscape v 2.5).

Подобранные праймеры для проведения амплификации фрагментов генов эксцизионной системы репарации ДНК были описаны ранее [1].

Для определения значимости выявленных полиморфизмов в развитии побочных эффектов у пациентов в процессе УФ-терапии использовали статистический метод количественной оценки риска или эффекта воздействия OR (odds ratio — отноше-

ние шансов). Достоверность различий определяли на основании расчета границ 95% доверительного интервала (CI — confidence interval). Величину OR рассматривали как статистически значимую, если 95% CI не включал величину 1,0. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

В соответствии с разработанным протоколом исследования все пациенты, получавшие УФ-терапию, были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 24 больных псориазом (19 мужчин и 5 женщин), ранее не получавших УФ-терапию. В зависимости от метода лечения пациенты 1-й группы были разделены на две подгруппы: больные 1-й подгруппы ( $n = 15$ ) получали ПУВА-терапию, больные 2-й подгруппы ( $n = 9$ ) — узкополосную средневолновую фототерапию с длиной волны 311 нм.

Во 2-ю группу вошли 60 больных псориазом (44 мужчин и 16 женщин), ранее получивших 3 и более курсов УФ-терапии различными спектральными диапазонами. В зависимости от метода лечения пациенты 2-й группы также были разделены на две подгруппы: больные 1-й подгруппы ( $n = 51$ ) получали ПУВА-терапию, больные 2-й подгруппы ( $n = 9$ ) — узкополосную средневолновую фототерапию с длиной волны 311 нм.

Основные параметры проведенной фототерапии представлены в табл. 1, результаты оценки клинической эффективности и безопасности фототерапии больных псориазом представлены в табл. 2 и 3.

Как видно из табл. 2, среди больных 1-й группы, леченных методом ПУВА-терапии, выраженный терапевтический эффект наблюдался у 13 (86,7%) пациентов, незначительный или частичный эффект — у 2 (13,3%); среди больных, получавших УФВ-терапию, — соответственно у 6 (66,7%) и 3 (33,3%) пациентов.

Среди больных 2-й группы, получавших ПУВА-терапию, выраженный терапевтический эффект констатирован у 44 (86,3%) пациентов, незначительный или частичный эффект — у 7 (13,7%);

Таблица 1

Основные параметры фототерапии больных псориазом ( $M \pm m$ )

Параметр фототерапии	1-я группа (ранее не получавшие фототерапию)		2-я группа (ранее получившие 3 курса фототерапии и более)	
	ПУВА-терапия ( $n = 15$ )	УФВ-терапия ( $n = 9$ )	ПУВА-терапия ( $n = 51$ )	УФВ-терапия ( $n = 9$ )
Количество процедур	17,2 ± 3,0	13,5 ± 2,1	18,8 ± 0,5	17,4 ± 2,8
Доза облучения, Дж/см <sup>2</sup> :				
минимальная	0,4 ± 0,2	0,1 ± 0,01	0,4 ± 0,2	0,2 ± 0,07
максимальная	3,9 ± 1,2	0,9 ± 0,1	8,2 ± 2,6	1,1 ± 0,1
курсовая	42,0 ± 14,7	7,8 ± 2,2	54 ± 3,4	12,5 ± 2,6

Таблица 2

Клиническая эффективность фототерапии больных псориазом ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа (ранее не получавшие фототерапию)		2-я группа (ранее получившие 3 курса фототерапии и более)	
	ПУВА-терапия (n = 15)	УФВ-терапия (n = 9)	ПУВА-терапия (n = 51)	УФВ-терапия (n = 9)
Индекс PASI:				
до лечения	19,5 ± 10,4	12,6 ± 2,5	24,2 ± 2,2	31,9 ± 9,8
после лечения	2,2 ± 2,0	4,4 ± 2,0	9,1 ± 3,4	13,8 ± 7,0
Δ PASI ≥ 75%, абс. (%)*	13 (86,7)	6 (66,7)	44 (86,3)	6 (66,7)
Δ PASI < 75%, абс. (%)*	2 (13,3)	3 (33,3)	7 (13,7)	3 (33,3)

Примечание. \* Количество больных; достоверность различий индекса PASI до и после лечения,  $p < 0,005$ .

Таблица 3

Частота развития побочных эффектов у больных псориазом, получавших фототерапию

Побочный эффект	1-я группа (ранее не получавшие фототерапию)		2-я группа (ранее получившие 3 курса фототерапии и более)	
	ПУВА-терапия (n = 15)	УФВ-терапия (n = 9)	ПУВА-терапия (n = 51)	УФВ-терапия (n = 9)
Фототоксическая эритема	1 (6,7)	3 (33,3)	5 (9,8)	4 (44,4)
Зуд	5 (33,3)	5 (55,5)	11 (21,6)	4 (44,4)
Сухость кожи	10 (66,6)	6 (66,7)	21 (41,2)	5 (55,5)
Шелушение кожи	5 (33,3)	1 (9,1)	17 (33,3)	2 (22,2)
Головокружение	0	0	0	0
Головная боль	0	0	0	0
Тошнота	0	0	0	0
Контактный дерматит	0	0	0	0

Примечание. Представлено количество больных, абс. (%).

среди больных, получавших узкополосную средне-волновую фототерапию 311 нм, — соответственно у 6 (66,7%) и 3 (33,3%) пациентов.

Из побочных эффектов лечения в обеих группах больных наблюдали фототоксическую эритему, зуд, а также сухость и шелушение кожи (см. табл. 3).

Ни у одного из больных не зарегистрировано таких побочных эффектов, как головокружение, головная боль, тошнота, контактный дерматит. Фототоксическая эритема в процессе фототерапии развилась среди больных 1-й группы, получавших ПУВА-терапию, у 1 (6,7%) пациента (после чего отмечалось обострение заболевания), среди получавших УФВ-терапию 311 нм — у 3 (33,3%). Среди больных 2-й группы, получавших ПУВА-терапию, фототоксическая эритема развилась в 5 (9,8%) случаях, среди получавших УФВ-терапию 311 нм — в 4 (44,4%).

Обобщенные результаты секвенирования у больных псориазом функционально значимых участков

генов, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК, представлены в табл. 4.

Как следует из табл. 4, при секвенировании функционально значимого участка гена XPD у больных псориазом до лечения нуклеотидных замен не обнаружено.

При секвенировании функционально значимого участка гена XPC обнаружены нуклеотидные замены в позициях 32724 (CC/AA), 32864 (TT/CC), 32828 (CC/GC), 33343 (TT/TA/AA) и 33350 (AA/AG/GG), в том числе у 25 (32,9%) больных — в позиции 32724 C>A (гомозиготный генотип AA); у 1 (1,3%) — в позиции 32864 T>C (гетерозиготный генотип CT); у 7 (9,1%) — в позиции 32828 CG, (гетерозиготный генотип GC); у 2 (2,6%) — в позиции 33343 TA, (гомозиготный генотип AA); у 3 (3,9%) — в позиции 33350 A>G (гомозиготный генотип GG).

При секвенировании функционально значимого участка гена XPF у больных псориазом обнаружены нуклеотидные замены в позициях 27945 (TT/TC/CC)

и 28095 (GG/AG). У 34 (44,7%) больных в позиции 27945 обнаружена замена нуклеотидов 27945 Т.С, генотип СС, у 1 (1,3%) пациента — нуклеотидная замена в позиции 28095 G>A, генотип AG (аллели GG, AG).

Исследование биоптатов кожи больных псориазом после курса фототерапии выявило идентичные изменения. Таким образом, проведение курса фототерапии не вызывало появления клинически значимых мутаций в генах, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК.

Достоверных различий в частоте выявляемых полиморфизмов между группами больных, не получивших ранее УФ-терапию и получивших 3 курса и более УФ-терапии, нами не обнаружено. Результаты определения частоты выявления полиморфизмов в генах, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК, у больных псориазом в зависимости от клинической эффективности проведенной фототерапии представлены в табл. 5.

В результате сравнения частоты распространенности нуклеотидных замен между группами пациентов с выраженным терапевтическим эффектом и незначительным или частичным терапевтическим эффектом для большинства показателей достоверных различий не выявлено. Хотя в группе лиц с незначительным или частичным терапевтическим эффектом частота регистрации нуклеотидных полиморфизмов в генах ХРС и ХРФ в целом была ниже либо эти полиморфизмы вообще не регистрировались (это касается полиморфизмов в позициях 32864, 32828, 33343, 33350 гена ХРС и полиморфизмов в позициях 28095 и 27945 гена ХРФ).

Вместе с тем для двух параметров, отражающих генотип в позиции 32828 гена ХРС и генотип в позиции 27945 гена ХРФ, между указанными группами пациентов были выявлены статистически значимые различия. В частности, частота распространенности гетерозиготного GC генотипа гена ХРС в позиции 32828 у больных с выраженным терапевтическим эффектом была достоверно выше, чем у пациентов с незначительным или частичным терапевтическим эффектом, у которых данный генотип не встречался ( $p < 0,05$ ). Частота распространенности гомозиготного СС генотипа гена ХРФ в позиции 27945 также была достоверно выше у больных с выраженным терапевтическим эффектом по сравнению с больными с незначительным или частичным терапевтическим эффектом (соответственно 34,4% против 16,7%;  $p < 0,05$ ).

Кроме изучения взаимосвязи наличия полиморфизмов в генах, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК, и клинической эффективности фототерапии, нами проведен анализ частоты распространенности полиморфизмов генов в группе больных, у которых в процессе курса лечения наблюдалась фототоксическая эритема (13 больных), в сравнении с группой пациентов, у которых фототоксические реакции в процессе фототерапии отсутствовали (71 пациент).

Таблица 4

Частота регистрации нуклеотидных замен в генах, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК, у больных псориазом до и после фототерапии ( $n = 76$ )

Нуклеотидные замены в генах	Больные псориазом	
	до лечения	после лечения
<b>Ген ХРД</b>		
6491 GG/AA	—	—
12514 GG/AA	—	—
<b>Ген ХРС</b>		
32724 CC/AA (C>A)	25 (32,9)	25 (32,9)
32864 TT/CC (T>C)	1 (1,3)	1 (1,3)
32828 CC/GC (C>G)	7 (9,1)	7 (9,1)
33343 TT/TA/AA (T>A)	2 (2,6)	2 (2,6)
33350 AA/AG/GG (A>G)	3 (3,9)	3 (3,9)
<b>Ген ХРФ</b>		
27945 TT/TC/CC (T>C)	34 (44,7)	34 (44,7)
28095 GG/AG (G>A)	1 (1,3)	1 (1,3)

Примечание. Замены не обнаружены. Представлено количество больных, абс. (%).

Таблица 5

Частота регистрации нуклеотидных замен в генах ХРС и ХРФ у больных псориазом в зависимости от эффективности фототерапии

Нуклеотидные замены в генах	$\Delta$ PASI > 75%	$\Delta$ PASI < 75%	<i>p</i>
	Частота, %		
<b>Ген ХРС</b>			
32724 C>A	25,0	41,7	> 0,05
32864 T>C	1,6	0,0	> 0,05
32828 C>G	11,0	0,0	< 0,05
33343 T>A	3,1	0,0	> 0,05
33350 A>G	4,7	0,0	> 0,05
<b>Ген ХРФ</b>			
27945 T>C	34,4	16,7	< 0,05
28095 G>A	0,0	0,0	> 0,05

В результате анализа установлено, что в группе пациентов, у которых в процессе проведения УФ-терапии наблюдалась фототоксическая эритема, нуклеотидная замена T>C в позиции 27945 гена ХРФ регистрировалась достоверно реже, чем у больных, у которых фототоксические реакции не возникали (OR = 3,1, CI 95%: — 0,19—2,5;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о возможной протективной роли данного полиморфизма (T>C в позиции 27945 гена

ХРФ) в развитии фототоксических реакций при УФ-терапии больных псориазом.

По другим показателям (частоте нуклеотидных замен в других позициях гена ХРФ и в гене ХРС) значимых различий между группами пациентов не выявлено.

### Заключение

Таким образом, у больных псориазом установлена высокая клиническая эффективность фототерапии разными спектральными диапазонами (как ПУВА-терапии, так и узкополосной средневолновой УФ-терапии с длиной волны 311 нм), характеризующаяся уменьшением тяжести патологического процесса или полным регрессом высыпаний.

У больных, получивших узкополосную средневолновую фототерапию 311 нм, выявлена более высокая частота развития фототоксической эритемы по сравнению с пациентами, которым проводилась ПУВА-терапия: в 1-й группе она развилась соответственно у 33,3 и 6,7% больных, во 2-й группе — у 44,4 и 9,8%.

Молекулярно-генетическими исследованиями у больных псориазом установлено отсутствие нуклеотидных замен в функционально значимом участке гена ХРД; вместе с тем обнаружен ряд нуклеотидных замен гена ХРС в позициях 32724 СА, 32864 ТС, 32828 СГ, 33343 Т>А и 33350 А>Г и гена ХРФ в позициях 27945 Т>С и 28095Г>А.

После курса фототерапии указанные нуклеотидные замены выявлялись у больных с той же частотой, что и до лечения. Таким образом, проведение больным псориазом курса лечения с применением ПУВА-терапии и узкополосной фототерапии 311 нм не вызывало у них клинически значимых мутаций в генах, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК. Достоверных различий в частоте регистрации полиморфизмов между группами больных, не получивших ранее УФ-терапию и получивших 3 курса фототерапии и более, не выявлено.

При статистическом анализе данных молекулярно-генетических исследований генов, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК, у больных псориазом установлена:

- ассоциация между частотой распространенности гетерозиготного GC генотипа гена ХРС в позиции 32828 и гомозиготного CC генотипа гена ХРФ в позиции 27945 с клиническим ответом на УФ-терапию (частота регистрации указанных генотипов у больных с выраженным терапевтическим эффектом была достоверно выше, чем у пациентов с незначительным или частичным терапевтическим эффектом, у которых данный генотип не встречался);
- ассоциация между частотой распространенности гомозиготного CC генотипа гена ХРФ в позиции 27945 и развития фототоксической эритемы в процессе УФ-терапии: нуклеотидная

замена Т>С в позиции 27945 гена ХРФ регистрировалась значительно реже у пациентов, у которых фототоксическая эритема развилась в процессе курса УФ-терапии по сравнению с пациентами, у которых фототоксические реакции не наблюдались, что может свидетельствовать о возможности прогнозирования безопасности УФ-терапии при выявлении у больных псориазом CC генотипа в позиции 27945 гена ХРФ.

### Литература

1. Жилова М. Б., Каганова Н. Л., Фриго Н. В., Знаменская Л. Ф., Волков И. А., Волнухин В. А. Выбор генов, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК. Разработка протокола исследования для изучения прогнозирования эффективности и безопасности ультрафиолетовой терапии больных псориазом. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2009; 6: 59—66.
2. Сойфер В. Н. Репарация генетических повреждений. // *Соров. генетич. журн.* 1997; 8: 4—13.
3. Agar N. S., Halliday G. M., Barnetson R. S., Ananthaswamy H. N., Wheeler M., Jones A. M. The basal layer in human squamous tumors harbors more UVA than UVB fingerprint mutations: A role for UVA in human skin carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 14: 4954—9.
4. Cleaver J. E. A. Summary of Mutations in the UV-Sensitive Disorders: Xeroderma Pigmentosum, Cockayne Syndrome, and Trichothiodystrophy / J. E. Cleaver, L. H. Thompson, A. S. Richardson, J. C. States. *HUMAN MUTATION* 1999; 14: 9—22.
5. Diffey B. L., Farr P. M. The challenge of follow-up in narrowband ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 2007; 157: 344—349.
6. Hoeijmakers J. H. J. Xeroderma pigmentosum group F caused by a defect in a structure-specific DNA repair endonuclease / J. H. J. Hoeijmakers, R. D. Wood. *Cell* 1996; 86: 811—822.
7. Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157(4): 238—44.
8. Lehmann A. R. The xeroderma pigmentosum group D (XPD) gene: one gene, two functions, three diseases / A. R. Lehmann. *Genes Dev* 2001; 15: 15—23.
9. L. L. Characterization of molecular defects in Xeroderma pigmentosum group C / L. Li, E. S. Bales, C. A. Peterson, R. J. Legerski. *Nat Genet* 1993; 5: 413—417.
10. Lindelof B., Sigurgeirsson B., Tegner E., Larko O., Johannesson A., Berne B. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 1999; 141: 108—112.
11. Ramos J., Villa J., Ruiz A., Armstrong R., Matta J. UV dose determines key characteristics of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2004; 13: 2006—2011.
12. Rigel D. S. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 129—132.
13. Sancar A. DNA repair in human. *Ann Rev Genet* 1995; 29: 69—105.
14. Sijbers A. M. Xeroderma pigmentosum group F caused by a defect in a structure-specific DNA repair endonuclease / A. M. Sijbers, W. L. de Laat, R. R. Ariza, M. Biggerstaff, Y.-F. Wei, J. G. Moggs, K. C. Carter, B. K. Shell, E. Evans, M. C. de Jong, S. Rademakers, J. de Rooij, N. G. J. Jaspers, J. H. J. Hoeijmakers, R. D. Wood. *Cell* 1996; 86: 811—822.
15. Slominski A., Pawelek J. Animals under the sun: Effects of UV radiation on mammalian skin. *Clin Dermatol* 1998; 16: 503—515.
16. Stern R. S. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. / R. S. Stern, N. Laird. *Cancer* 1994; 73: 2759—2764.
17. Stern R. S., Lunder E. J. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (Psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1582—1585.
18. Stern R. S. PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001 May; 44(5): 755—761.