

ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ И СРЕДНИХ ДОЗ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ УФА-1 ДИАПАЗОНА С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 350—400 НМ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ В КОЖЕ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

А.А. КУБАНОВ, И.Н. АВДИЕНКО

The influence of low and moderate doses of ultraviolet irradiation produced by the UFA-1 device possessing the wavelength of 350 to 400 nm on the parameters of skin inflammation in patients suffering atopic dermatitis

A.A. KUBANOV, I.N. AVDIENKO

Об авторах:

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

И.Н. Авдиенко — врач-дерматовенеролог ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва

В настоящей работе продемонстрировано, что в пораженной коже больных атопическим дерматитом в отличие от здоровых добровольцев наблюдается увеличение содержания CD4+ лимфоцитов и экспрессии γ -интерферона в дерме. Под влиянием УФА-1 терапии у больных с клиническим выздоровлением выявляется более выраженная положительная динамика содержания γ -ИФН+ клеток в коже ($p = 0,004$) по сравнению с пациентами, достигшими улучшения кожного процесса, а также существенное снижение содержания Т-хелперов в очагах поражения ($p = 0,009$).

Ключевые слова: атопический дерматит, терапия ультрафиолетовым излучением длиной волны 350—400 нм, гамма-интерферон, CD4+ и CD8+ лимфоциты.

The performed investigation has shown that there is an increase of the content of CD4+ lymphocytes and an increased expression of γ -interferon in the skin of patients with atopic dermatitis comparing to healthy volunteers. Therapy with the use of UFA-1 produced more marked levels of γ -interferon positive cells in the skin ($p = 0.004$) in patients with clinical recovery compared to subjects with an achieved improvement, as well as a substantial reduction of the T-helpers level within the effected skin areas ($p = 0.009$).

Key words: atopic dermatitis, ultraviolet irradiation therapy with wavelength of 350 to 400 nm, gamma-interferon, CD4+ and CD8+ lymphocytes.

Атопический дерматит (АтД) является многофакторным заболеванием, возникающим при наличии генетической предрасположенности к атопии, приводящим к повышению уровня иммуноглобулина Е (IgE) и развивающимся под воздействием факторов внешней среды [1—4]. Хотя в настоящее время не существует единого мнения об этиологии и патогенезе заболевания, важнейшая роль в патогенезе АтД принадлежит нарушениям иммунитета. Согласно одной из теорий в основе АтД лежит дисфункция иммунной системы, приводящая к IgE-зависимой сенсibilизации с последующим нарушением барьерной функции эпидермиса и, как следствие, к локальному воспалению. Другая теория предполагает, что нарушение барьерной функции кожи, обусловленное внутренним дефектом эпителиальных

клеток, первично, а иммунологические изменения возникают как следствие [5].

Одним из основных звеньев патогенеза АтД является повышенный синтез и секреция Т-хелперами 1-го и 2-го типов цитокинов: интерлейкин-4, интерлейкин-5, интерлейкин-13, гамма-интерферон (γ -ИФН) и других [2, 6—9]. При этом каждый из секретируемых цитокинов определяет выраженность клинических проявлений заболевания. В период обострения заболевания у больных АтД в дермальных инфильтратах эритематозно-сквамозных очагов поражения преобладают Т-хелперы 2-го типа (Т-х2), в период ремиссии в очагах лихенизации — нативные Т-хелперы (Т-х0) и Т-хелперы 1-го типа (Т-х1). Причины, приводящие к доминированию Т-х2 в период обострения у больных АтД, остаются неясными. При гистологическом исследовании в очагах поражения кожи у пациентов АтД обнаруживают инфильтраты в дерме, содержащие CD4+ (Т-хелперы) и CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты) субпопуляции Т-лимфоцитов [10—14].

Существуют единичные сообщения о влиянии УФА-1 терапии на показатели клеточного иммунитета в коже больных АтД. По данным R. Mang и соавт., под воздействием высоких доз УФА-1 терапии наблюдается исчезновение Т-лимфоцитов из очагов поражения при АтД, что сопровождается снижением уровня γ -ИФН *in situ* и клинически соответствует ремиссии заболевания [15]. M. Grewe и соавт. выявили в очагах поражения больных АтД высокий уровень кодирующей γ -ИФН мРНК, достоверно снижающийся после проведения курса УФА-1 терапии высокими дозами [16]. Однако механизм действия ультрафиолетового излучения УФА-1 диапазона длиной волны 350—400 нм на кожный патологический процесс при АтД остается не до конца изученным. Изучению этой проблемы и посвящено настоящее исследование.

Материал и методы

В работу включали больных со среднетяжелым и тяжелым течением АтД, старше 18 лет, которым проводили дальнюю длинноволновую ультрафиолетовую терапию.

Терапию ультрафиолетовым излучением длиной волны 350—400 нм проводили в ультрафиолетовой кабине «Waldmann UV 7001 K», Herbert Waldmann GmbH & Co (Германия), с лампами F85/100W-TL10R, генерирующими излучение длиной волны 350—400 нм с максимумом эмиссии при длине волны 370 нм. Процедуры дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии проводили пациентам с АтД 4—5 раз в неделю. Облучение начинали с разовой дозы 5—10,0 Дж/см². При назначении начальной дозы облучения учитывали тип кожи и индивидуальную чувствительность больного к ультрафиолетовому свету. При каждой последующей процедуре дозу облучения увеличивали на 5—10 Дж/см². При этом максимальная разовая доза облучения равнялась 15—40 Дж/см². Средняя кумулятивная доза дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии на курс лечения составила $395,7 \pm 125,3$ Дж/см², при этом минимальное и максимальное значения данного показателя были равными 155 и 670 Дж/см² соответственно. Количество процедур, выполненных на один курс лечения, варьировало от 11 до 28. Среднее значение данного показателя составило $18,9 \pm 4,4$ процедур.

Оценку тяжести АтД проводили с использованием индекса SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis — количественная оценка атопического дерматита). Клиническую эффективность терапии ультрафиолетовым излучением длиной волны 350—400 нм определяли по динамике индекса SCORAD после проведенного курса лечения.

Забор биоптатов кожи у 15 больных АтД, включенных в настоящее исследование, до лечения проводили из эритематозно-сквамозных очагов поражения, а после завершения лечения — из участков

кожи, располагавшихся рядом с местом предыдущей биопсии. В контрольную группу были включены 7 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой. Полученные биоптаты кожи фиксировали в 10% растворе формалина.

Далее их заливали в парафиновые блоки, из которых на микротоме Leica RM2125RT изготавливали срезы толщиной 5 мкм. Срезы растягивали на предметных стеклах с полилизинным покрытием, помещая их на нагревательный столик. Подготовленные препараты сушили в термостате.

Для иммуногистохимического исследования биоптатов кожи после процедуры депарафинизации в 3 сменах ксилола и 3 сменах этилового спирта срезы подвергали регидратации, затем промывали в проточной воде. Антигенную демаскировку проводили, помещая препараты в цитратный буфер. С целью предотвращения неспецифического окрашивания на срезы наносили пероксидазный и протеиновый блоки Peroxydase Detection System (Novocastra Lab. LTD, Великобритания). Для проведения иммуногистохимической реакции срезы кожи инкубировали с моноклональными антителами CD4, CD8 (Novocastra Lab. LTD, Великобритания) в рабочем разведении 1:150 при комнатной температуре и антителами γ -ИФН (Abbotec LLC, США) в рабочем разведении 1:200 при комнатной температуре. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали стрептавидин-биотиновую систему и DAB-хромоген (система визуализации на основе стрептавидин-биотинового комплекса «Novocastra» RTU, Novocastra Lab. LTD, Великобритания). Затем препараты докрашивали гематоксилином, подвергали процедуре дегидратации в этиловом спирте, дифференцировке в ксилоле и заключали под покровное стекло посредством монтирующей среды для гистологических препаратов. В дальнейшем проводилось изучение полученных препаратов в световом микроскопе Leica DM 4000B, для документирования результатов исследования использовали цифровую камеру Leica DFC 320.

В эпидермисе количество CD4+, CD8+ лимфоцитов изучали из расчета на 100 клеток базального слоя, а оценку уровня экспрессии γ -ИФН определяли по наличию или отсутствию положительно окрашенных клеток. В дерме подсчет количества CD4+, CD8+ лимфоцитов, а также γ -ИФН+ клеток производили в 5 полях зрения, равных по площади 0,3 мм². Затем считали средние значения абсолютного содержания CD4+, CD8+ лимфоцитов, γ -ИФН+ клеток для каждого препарата.

Обработка полученных данных проводилась на персональном IBM совместимом компьютере с процессором Intel® Pentium® M 740 с использованием пакета статистических программ Sigma Stat версия 3.1 и Statistica версия 6.0. Для оценки количественных показателей применяли непараметри-

ческие (Уилкоксона, Фридмана) и параметрические (Стьюдента) критерии. Результаты анализа представлены в виде: медиана (25 процентиль — 75 процентиль) либо среднее по группе значение \pm стандартное отклонение измеренных значений. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

До начала терапии кожный процесс у включенных в исследование больных локализовался на симметричных участках кожи туловища, сгибательной поверхности верхних и нижних конечностей, коже лица и шеи и был представлен распространенными эритематозными очагами ярко-розового цвета, сливающимися между собой, и отеком различной степени выраженности, фолликулярными и лентикулярными папулами, очагами лихенизации преимущественно в локтевых и коленных сгибах, мелко и/или среднеластинчатым шелушением по всему кожному покрову, а также множественными эксфолиациями, покрытыми геморрагическими корками (рис. 1а). На коже лица у большинства больных в периорбитальной области отмечался положительный симптом Денни-Моргана, наблюдался хейлит, щелевые импетиго в углах рта.

После курса проведенного ультрафиолетового лечения объективно наблюдали регресс эритематозно-сквамозных очагов поражения, значительное уменьшение инфильтрации и лихенизации, уменьшение площади поражения кожи, субъективно пациенты отмечали снижение интенсивности зуда или его полное исчезновение, улучшение сна (рис. 1б). Наблюдаемое клиническое улучшение подтверждалось статистически достоверным снижением индекса SCORAD в 3,7 раза (с $71,9 \pm 12,7$ исходно до $19,2 \pm 13,3$ после курса проведенной УФА-1 терапии).

В эпидермисе больных АтД до начала лечения выявляли единичные CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты. При иммунофенотипировании моноклональными антителами к γ -ИФН отмечалась положительная реакция в базальном, шиповидном и зернистом слоях и отрицательная в роговом слое эпидермиса. У здоровых лиц Т-хелперы и цитотоксические Т-лимфоциты в эпидермисе отсутствовали, реакция с моноклональными антителами к γ -ИФН также была отрицательной.

В дерме больных АтД CD4+ и CD8+ лимфоциты, γ -ИФН+ клетки располагались периваскулярно и в воспалительных инфильтратах, а у здоровых



а



б

Рис. 1. Больной 3. 33 года, до лечения (а) и после курса УФА-1 терапии (б)

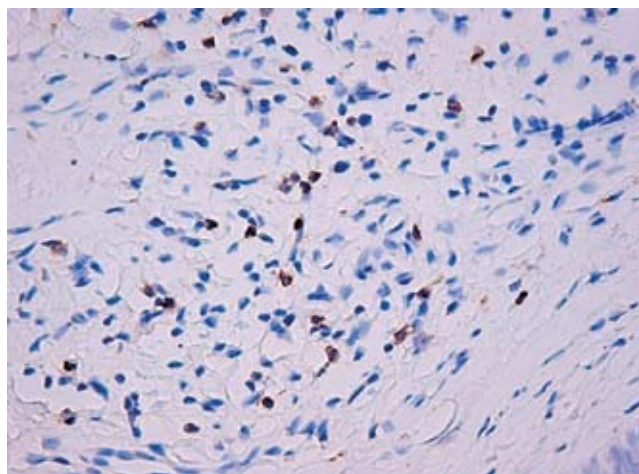
лиц были выявлены единичные Т-хелперы и цитотоксические Т-лимфоциты в поле зрения, между коллагеновыми волокнами обнаруживали единичные γ -ИФН+ клетки (рис. 2, 3, 4).

После проведенного лечения в эпидермисе всех больных АтД сохранялись единичные CD4+ и CD8+ лимфоциты, γ -ИФН+ клетки. У 8 из 15 больных сохранялась положительная реакция на γ -ИФН в кератиноцитах верхних рядов шиповатого и зернистого слоев. В базальном и нижних рядах шиповатого слоя эпидермиса у этих больных γ -ИФН в кератиноцитах не выявлялся. При этом в дерме после курса УФА-1 терапии сохранялись положительно окрашенные CD4+ и CD8+ лимфоциты, а также γ -ИФН+

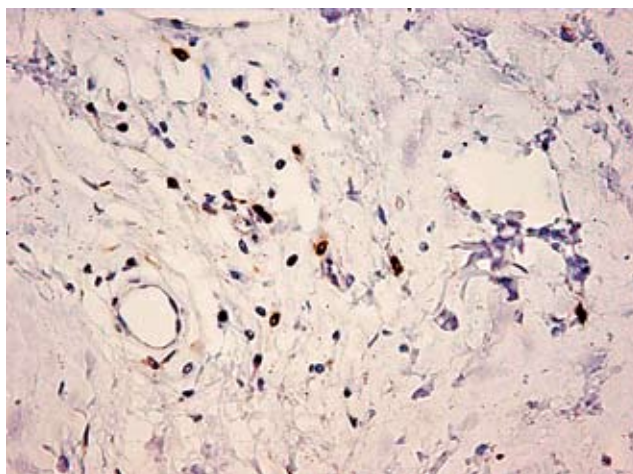
клетки, которые располагались как периваскулярно, так и в составе инфильтратов (рис. 5).

После подсчета клеток и проведения статистического анализа было выявлено достоверное ($p < 0,001$) увеличение количества CD4+ лимфоцитов в дерме больных АтД 23 [13,4; 32,7] по сравнению со здоровыми добровольцами 3,2 [1,9; 4,1], а также γ -ИФН+ клеток 25 [20,5; 41,1] и 0 [0; 0,2] соответственно ($p < 0,001$). Количество CD8+ лимфоцитов в дерме больных АтД и здоровых лиц было сопоставимо 7,8 [3,6; 13,7] против 4 [3,7; 4,7] соответственно ($p = 0,084$) (рис. 6).

При изучении динамики показателей иммуногистохимического исследования кожи больных АтД после проведения курса УФА-1 терапии статисти-

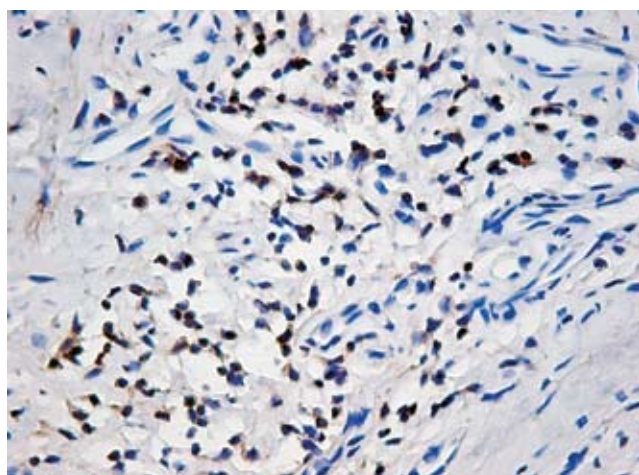


а

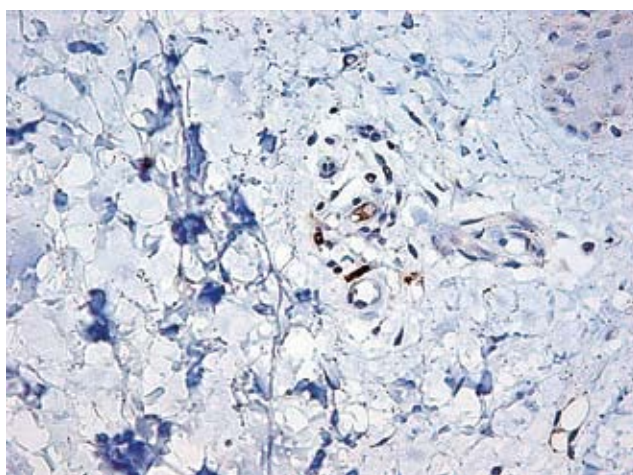


б

Рис. 2. Иммуногистохимическая реакция с моноклональными антителами к CD8 в биоптате кожи больного atopическим дерматитом до лечения (а) и здорового добровольца (б). Увеличение $\times 400$

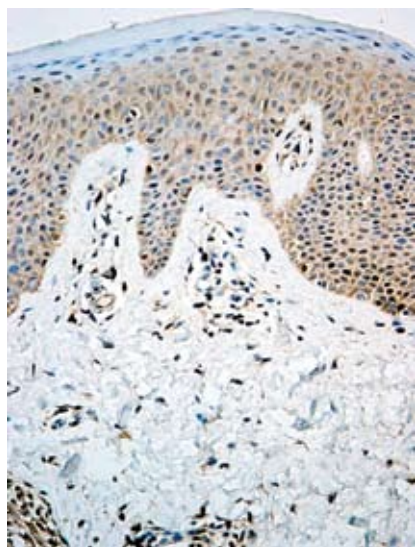


а

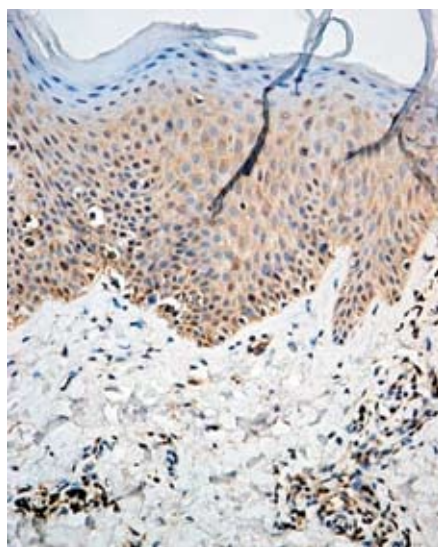


б

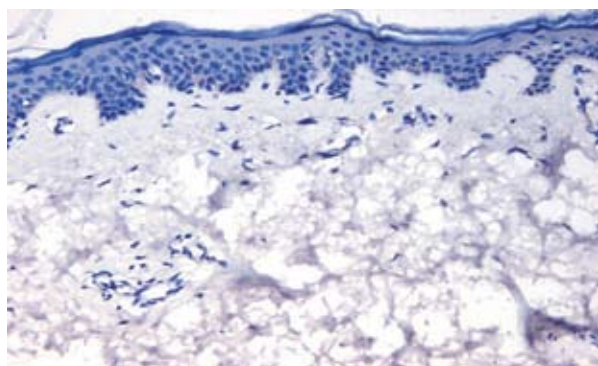
Рис. 3. Иммуногистохимическая реакция с моноклональными антителами к CD4 в биоптате кожи больного atopическим дерматитом до лечения (а) и здорового добровольца (б). Увеличение $\times 400$



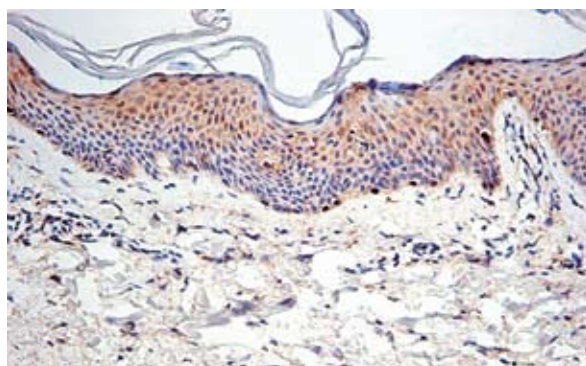
а



а



б



б

Рис. 4. Иммуногистохимическая реакция с моноклональными антителами к γ -ИФН в биоптате кожи больного АтД (а) и здорового добровольца (б). Увеличение $\times 200$

Рис. 5. Иммуногистохимическая реакция с моноклональными антителами к γ -ИФН после УФА-1 терапии в биоптате коже больного АтД подгруппы улучшения (а) и больного подгруппы выздоровления (б). Увеличение $\times 200$

чески достоверных изменений количества CD4+, CD8+ лимфоцитов, а также γ -ИФН+ клеток в дерме выявлено не было (табл. 1).

В зависимости от эффекта терапии ультрафиолетовым излучением с длиной волны 350—400 нм больные АтД были разделены на две подгруппы: выздоровления и улучшения. В подгруппу улучшения было включено 7 больных АтД, у которых после курса УФА-1 терапии наблюдаемое снижение индекса SCORAD составило от 30 до 80%. Подгруппу выздоровления составили 8 пациентов, у которых индекс SCORAD снижался более чем на 80% по сравнению с исходным значением.

Достоверных различий между подгруппами выздоровления и улучшения до начала ультрафиолетовой терапии длиной волны 350—400 нм по ко-

личеству CD4+, CD8+лимфоцитов и γ -ИФН+ клеток выявлено не было.

После курса УФА-1 терапии в биоптатах пациентов подгруппы выздоровления количество γ -ИФН+ клеток было в 1,8 раза меньше, чем в подгруппе больных с улучшением (соответственно 20,9 [18,6; 27,0] и 37,3 [33,7; 51,5]; $p = 0,004$). В биоптатах, взятых у этих пациентов после терапии, выявлено также более низкое, чем в подгруппе улучшения, содержание CD4+ лимфоцитов (19,0 [6,2; 20,3] и 23,0 [18,7; 41,5] соответственно). Однако различия были статистически не значимыми ($p = 0,052$). Количество CD8+ лимфоцитов в подгруппах клинического выздоровления (9,5 [6,9; 11,8]) и улучшения (12,2 [10,1; 13,4]) статистически достоверно не различалось.

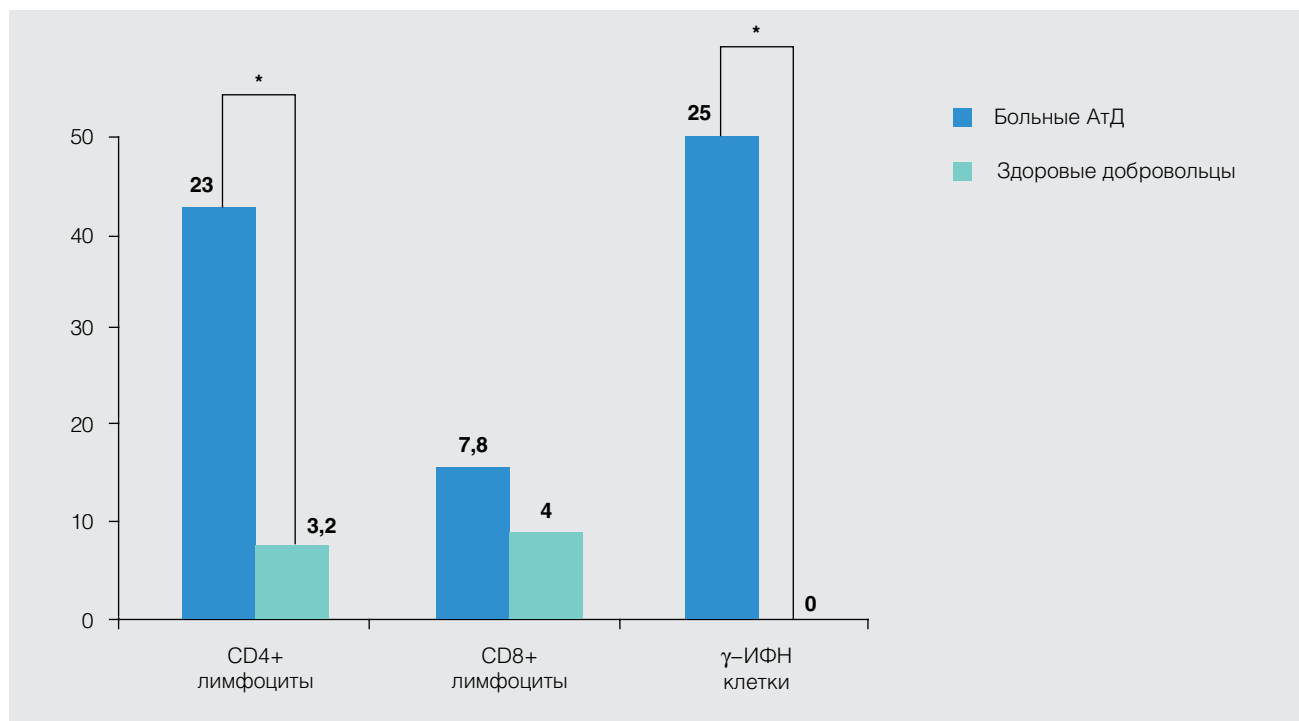


Рис. 6. Содержание CD4+ и CD8+ лимфоцитов, γ-ИФН+ клеток в дерме больных atopическим дерматитом и здоровых добровольцев.

Примечание. * Различия статистически достоверны ($p < 0,001$)

Таблица 1

Содержание CD4+, CD8+ лимфоцитов и γ-ИФН+ клеток в дерме больных atopическим дерматитом до и после курса УФА-1 терапии, количество клеток в поле зрения, Me [Q₁; Q₃]

Субпопуляция	До УФА-1 терапии	После УФА-1 терапии	p
CD4+ лимфоциты	23 [13,4;32,7]	20 [10,5;25,7]	0,22
CD8+ лимфоциты	7,8 [3,6; 13,7]	11,0 [8,9; 12,6]	0,21
γ-ИФН+ клетки	25,0 [20,5; 41,1]	29,3 [20,7; 3,2]	0,79

В подгруппе улучшения после проведения курса УФА-1 терапии статистически достоверных изменений ни одного из изучаемых иммуногистохимических показателей выявлено не было (табл. 2). В подгруппе клинического выздоровления наблюдали статистически достоверное ($p = 0,009$) снижение содержания CD4+лимфоцитов в дерме в 1,7 раза после курса УФА-1 терапии. Количество γ-ИФН+ клеток, также как и CD8+ лимфоцитов, после проведенного лечения статистически достоверно не изменялось (табл. 3).

Обсуждение

В ходе проведенного нами исследования в дерме больных АД было выявлено статистически достоверное повышение количества CD4+ лимфоцитов и клеток, содержащих γ-ИФН. Аналогичные резуль-

таты исследования биоптатов кожи больных АД получены в исследованиях Курченко А. И., Grewe et al., Spengel JM. et al., Neumann C. et al, Thepen T. et al., Lugović L. et al. [12, 16, 17, 18]. Так, в своем исследовании Lugović L. et al. обнаружили повышение экспрессии γ-ИФН и количества CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов в эпидермисе больных АД по сравнению с соответствующими показателями здоровых добровольцев [19].

В ранее опубликованной работе Grewe и соавт. (1994 г.) в очагах поражения больных АД был выявлен высокий уровень кодирующей γ-ИФН мРНК, достоверно снижающийся после проведения курса УФА-1 терапии высокими дозами [16]. В дальнейшем опыте in vitro эти авторы, облучая культивируемые нормальные человеческие кератиноциты ультрафиолетовым излучением УФА-1 диапазона,

Таблица 2

Динамика содержания в дерме CD4+ и CD8+ лимфоцитов, γ -ИФН+ клеток в подгруппе улучшения после УФА-1 терапии, количество клеток в поле зрения, Ме [Q₁; Q₃]

Субпопуляция лимфоцитов	До лечения	После лечения	<i>p</i>
CD4+ лимфоциты	18,4 [12,7; 30,6]	29,0 ± 16,0	0,38
CD8+ лимфоциты	8,0 [5,3; 13,5]	12,3 ± 4,4	0,32
γ -ИФН+ клетки	25,0 [15,4; 50,2]	42,5 ± 13,6	0,17

Таблица 3

Динамика содержания в дерме CD4+ и CD8+ лимфоцитов, γ -ИФН+ клеток в подгруппе выздоровления после УФА-1 терапии, количество клеток в поле зрения, Ме [Q₁; Q₃]

Наименование субпопуляции	До лечения	После лечения	<i>p</i>
CD4+ лимфоциты	23,2 [15,3;36,0]	19,0 [6,2;20,3]	0,009
CD8+ лимфоциты	6,3 [3,2;13,2]	9,5 [6,9;11,8]	0,60
γ -ИФН+ клетки	27,3 [20,6;39,5]	20,9 [18,6;27,0]	0,32

показали, что снижение продукции γ -ИФН Т-х1 связано с индуцированием экспрессии мРНК ИЛ-10 и его секрецией кератиноцитами [20].

В нашем исследовании после проведенного ультрафиолетового лечения статистически достоверных различий изучаемых показателей (CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, а также γ -ИФН+ клеток) у больных АД выявлено не было.

Согласно результатам ранее опубликованных исследований известно, что у 80% больных АД экспрессия γ -ИФН коррелирует с тяжестью заболевания и уменьшается при успешном лечении [10].

Полученные нами данные позволяют предположить, что динамика γ -ИФН под влиянием низких и средних доз УФА-1 терапии изменяется двухфазно с первоначальным увеличением его содержания и последующим снижением. Для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение новых исследований.

Анализ опубликованных к настоящему моменту работ позволяет предположить, что увеличение содержания γ -ИФН в биоптатах кожи может быть опосредовано двумя механизмами: стимуляцией его образования Т-лимфоцитами, приводящей к избыточной секреции данного цитокина, или в результате гибели клеток, его содержащих. Действительно, γ -ИФН может воздействовать на клеточную пролиферацию и апоптоз, стимулируя образование различных проапоптотических молекул: каспазы-1, катепсина Д, Fas/аполинпротеина [21, 22]. Х.Х. et al. показали, что посредством стимуляции Fas и Fas-лиганда γ -ИФН может приводить к развитию апоптоза клеток кожи [23]. Помимо этого γ -ИФН стимулирует образование активных форм кислорода

(супероксида кислорода и его продуктов) [24]. Таким образом, эти процессы приводят на первом этапе применения УФА-1 терапии к увеличению содержания γ -ИФН в межклеточном пространстве, что мы наблюдали в группе клинического улучшения.

Постепенная элиминация клеток кожи, продуцирующих γ -ИФН, происходящая в результате их программируемой гибели, приводит к снижению их количества и, как следствие, к снижению уровня данного цитокина в межклеточном пространстве. По-видимому, данным феноменом может быть обусловлено снижение уровня γ -ИФН у большинства пациентов группы клинического выздоровления.

Сказанное выше позволяет предположить, что в группе клинического улучшения количество выполненных УФА-1 процедур было недостаточным для достижения клинического выздоровления. Следовательно, больным, у которых после проведенного лечения изменение индекса SCORAD составило менее 80% от исходной величины (группа клинического улучшения в настоящем исследовании), необходимо увеличить количество процедур УФА-1 терапии. Однако данная гипотеза требует проведения новых клинических исследований.

Заключение

В пораженной коже больных атопическим дерматитом в отличие от здоровых добровольцев регистрируется достоверное увеличение экспрессии γ -интерферона в дерме, указывающее на наличие хронического иммунного воспаления. В процессе лечения у больных с клиническим выздоровлением выявляется более выраженная положительная динамика содержания γ -ИФН+ клеток в коже

($p = 0,004$) по сравнению с пациентами, достигшими улучшения кожного процесса, что свидетельствует об участии данного цитокина в механизмах действия УФА-1 излучения.

У пациентов, достигших в процессе лечения клинического выздоровления, данный вид лечения приводит к существенному снижению содержания Т-хелперов (CD4+ лимфоцитов) в очагах поражения ($p = 0,009$), что свидетельствует об иммуносупрессивном действии УФА-1 излучения на кожно-ассоциированные Т-лимфоциты.

Литература

1. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Под ред. Хаитова Р. М., Кубановой А. А. М.: Фармус Принт. 2002; 192.
2. Bieber T., Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis: new developments. *Curr. Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 291–294.
3. Novak N. New insights into the mechanism and management of allergic diseases: atopic dermatitis. *Allergy* 2009; 64: 265–275.
4. Schmid-Grendelmeier P., Simon D., Simon H. U. et al. Epidemiology, clinical features, and immunology of the «intrinsic» (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001; 56: 841–849.
5. Elias P. M., Steinhoff M. «Outside-to-inside» (and now back to «outside») pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128: 1067–1070.
6. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: МИА. 2003; 604.
7. Novak N., Bieber T., Leung D. Y. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 112. p. S128–139.
8. Сергеев Ю. В. Атопический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии. Рекомендации для врачей. М.: Медицина для всех. 2003; 56.
9. Akdis C. A., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118: 152–169.
10. Сергеев Ю. В., Новиков Д. К., Караулов А. В. и др. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2001; 61–73.
11. Ring J., Pzrybilla B., Ruzicka T. *Handbook of Atopic Eczema.* Berlin: Springer, 2006. 615 p.
12. Курченко А. И. Сравнительная характеристика иммуногистохимической картины очагов поражения кожи у больных с IgE-зависимой и IgE-независимой формами атопического дерматита. *Український медичний часопис.* 2006; 1: 114–117.
13. Кунгуров Н. В. Иммунологические аспекты атопического дерматита. *Вестн. дерматол. и венерол.* 1999; 3: 14–17.
14. Leung D. Y. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: S99–108.
15. Mang R., Krutmann J. UVA-1 Phototherapy. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2005; 21: 103–108.
16. Grewe M., Gyufko K., Schopf E., Krutmann J. Lesional expression of interferon-gamma in atopic eczema. *Lancet* 1994; 343: 25–26.
17. Thepen T., Langeveld-Wildschut E. G., Bihari I. C. et al. Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial TH2 response to a TH1 response in situ: an immunocytochemical study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 97: 828–837.
18. Spergel J. M., Mizoguchi E., Oettgen H. et al. Roles of TH1 and TH2 cytokines in a murine model of allergic dermatitis. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 1103–1111.
19. Lugovic L., Lipozencic J., Jakic-Razumovic J. Prominent involvement of activated Th1-subset of T-cells and increased expression of receptor for IFN-gamma on keratinocytes in atopic dermatitis acute skin lesions. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2005; 137: 125–133.
20. Grewe M., Gyufko K., Krutmann J. Interleukin-10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 104: 3–6.
21. Villa P., Kaufmann S. H., Earnshaw W. C. Caspases and caspase inhibitors. *Trends Biochem. Sci.* 1997; 22: 388–393.
22. Deiss L. P., Galinka H., Berissi H. et al. Cathepsin D protease mediates programmed cell death induced by interferon-gamma, Fas/APO-1 and TNF-alpha. *EMBO J.* 1996; 15: 3861–3870.
23. X. X., F. X. Y., Plate J., Chong A. S. IFN-gamma induces cell growth inhibition by Fas-mediated apoptosis: requirement of STAT1 protein for up-regulation of Fas and FasL expression. *Cancer Res.* 1998; 58: 2832–2837.
24. Schroder K., Hertzog P. J., Ravasi T., Hume D. A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 75: 163–189.