

# Изучение взаимосвязи акантолиза и апоптоза в патогенезе вульгарной пузырчатки

Ю.В. Карачева, А.А. Гайдаш, В.И. Прохоренков

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России  
660135, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

**Цель исследования.** Установить особенности морфогенеза вульгарной пузырчатки (ВП) с определением в коже больных кератиноцитов с морфологическими признаками акантолиза и апоптоза, а также изменений клеток Лангерганса.

**Материал и методы.** Изучены биоптаты 46 больных ВП. Проведены цитологическое, патогистологическое, иммуногистохимическое исследования и трансмиссионная электронная микроскопия биоптатов кожи. При этом в коже больных ВП выявлено увеличение количества CD1a+ (дендритных) клеток и Cpp3+ кератиноцитов в состоянии апоптоза. При электронной микроскопии на ранних стадиях ВП в зоне акантолиза в свежих пузырьках кератиноциты с признаками апоптоза встречались крайне редко, при этом клетки Лангерганса имели морфологические признаки активации. С увеличением числа кератиноцитов с признаками лизиса десмосом число кератиноцитов в состоянии апоптоза достоверно увеличивалось.

**Заключение.** Апоптоз при ВП имеет вторичный характер, развиваясь по типу аноикиса.

Ключевые слова: **вульгарная пузырчатка, акантолиз, апоптоз, аноикис, клетки Лангерганса.**

Контактная информация: kras\_derma@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (2): 31—37.

# A study of the correlation between acantholysis and apoptosis for the pathogenesis of pemphigus vulgaris

Yu.V. Karacheva, A.A. Gaidash, V.I. Prokhorenkov

Krasnoyarsk State Medical University  
Partizana Zheleznyaka str., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

The goal of the study is to determine the particular features of pemphigus vulgaris (PV) morphogenesis and keratinocytes in the patients' skin having morphological signs of acantholysis and apoptosis as well as changes in Langerhans cells.

**Materials and methods.** Skin tissue samples taken from 46 PV patients were examined. The skin tissue samples underwent cytology, histopathology and immunohistochemistry examinations as well as transmission electronic microscopy. An increased number of CD1a+ (dendritic) cells and apoptotic Cpp3+ keratinocytes was revealed in the skin of the PV patients. According to the electronic microscopy data, keratinocytes with signs of apoptosis are present in fresh vesicles in the acantholysis area at early PV stages quite seldom; at the same time, Langerhans cells had morphologic signs of activation. As the number of keratinocytes with desmosome lysis signs grew, the number of apoptotic keratinocytes was increasing reliably.

**Conclusion.** In case of PV, apoptosis has a secondary nature and develops as anoikis.

Key words: **pemphigus vulgaris, acantholysis, apoptosis, anoikis, Langerhans cells.**

Corresponding author: kras\_derma@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 2: 31—37.

■ Вульгарная пузырчатка (ВП) встречается в 0,75—5,0 случая на 1 000 000 человек в год, или с частотой 0,1—0,5 случая на 100 000 населения [1]. Заболевание приводит к смерти больных в течение года в 4,8—54% случаев [1, 2].

Основным механизмом развития аутоиммунной пузырчатки является потеря связи (адгезии) между кератиноцитами — акантолиз с последующим образованием внутриэпидермальных пузырей [3]. Акантолиз возникает в результате воздействия аутоантител, специфичных к антигенам межклеточной субстанции (белков десмосомального аппарата, молекул адгезии) многослойного плоского эпителия.

Впервые присутствие аутоантител в сыворотке крови больных пузырчаткой было показано E. Beutner и R. Jordon (1964) [4], а в дальнейшем подтверждено экспериментально B. Michel [5], K. Hashimoto, W. Lever (1970) [6].

По современным представлениям, ВП относится к Th2-типу аутоиммунных болезней; при этом очевидна роль IgG и десмоглеина 1 и 3, входящего в состав десмосом [7]. В эксперименте *in vitro* глюкокортикостероиды блокировали IgG-зависимый акантолиз кератиноцитов [8].

При ВП вырабатываются IgG к молекулам адгезии (десмоглеинам 1—4, плакоглобину, E-кадгерину, рецепторам клеточных мембран, в том числе ацетилхолиновым) и другим антигенам, общее количество которых достигает более 50 [9].

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли апоптоза при дерматозах [10]. Некоторые авторы [11, 12] полагают, что в основе акантолиза могут лежать апоптотические изменения кератиноцитов. При этом специфическим видом апоптоза при ВП считают аноиксис [13]. Другие авторы указывают на наличие парциального или тотального некробиоза и некроза кератиноцитов при ВП [14]. С другой стороны, S. Grando сообщает, что IgG при ВП запускают механизм не только акантолиза, но и апоптоза, и предлагает термин «апоптолиз» [9]. Обращает на себя внимание активация клеток Лангерганса при ВП и их роль в морфогенезе акантолиза [15].

Исследования по поиску новых терапевтических мишеней при ВП продолжаются [2, 16, 17].

При ВП в базальном и шиповатом слоях эпидермиса активно протекает процесс акантолиза, и акантолитические клетки имеют определенную морфологическую структуру [14, 18—22]. Некоторые авторы [11—13] считают, что в основе акантолиза могут лежать апоптотические изменения кератиноцитов. В процессе дискуссии о роли апоптоза в патогенезе ВП одни авторы считают апоптоз причиной акантолиза, другие — результатом апоптоза, третьи — вторичным продуктом морфологических изменений при ВП. Основное внимание при этом уделяется аноиксису — специальной форме апоптоза эпителиальных клеток,

потерявших связь с экстрацеллюлярным матриксом или с другой клеткой [14, 19—28].

Термин «аноиксис» предложили S. Frisch и H. Francis в 1994 г. [24], при этом авторы определили термин «аноиксис» как апоптоз, индуцированный структурным и биохимическим конфликтом контакта между клеткой и экстрацеллюлярным матриксом [25].

Роль апоптоза в патогенезе ВП не ясна до сих пор. E. Schmidt и соавт. [29] прямо указывают на то, что апоптоз не играет решающей роли в патогенезе ВП и формировании акантолиза. Основная масса работ по изучению апоптоза при ВП проведена на культуре кератиноцитов, в которую добавляли сыворотку больных ВП. В культуре кератиноцитов при инкубации их с сывороткой больных ВП отмечали биохимические процессы апоптоза и экспрессию проапоптотических молекул (FASL, FASR, p53, Bcl-2, активацию каспаз 1, 3 и 8) [25, 30—33]. При исследовании биоптатов кожи больных ВП в большинстве случаев в очагах акантолиза признаков апоптоза (TUNEL, каспазы) не выявлено [29]. Оценивая собственные данные и данные литературы об апоптозе в культуре кератиноцитов при инкубации их с сывороткой больных ВП, E. Schmidt и соавт. (2008) считают, что не апоптоз является причиной акантолиза, а акантолиз в культуре приводит к апоптозу изолированных клеток — аноиксису [34—38].

В то же время группа исследователей под руководством J. Waschke и D. Rubenstein продемонстрировала, что акантолиз может развиваться в культуре клеток вне зависимости от процесса апоптоза [37—39].

M. Bektas и соавт. (2010) считают, что апоптоз не играет решающей роли в индукции акантолиза и формировании пузырей при ВП. Вместе с тем авторы полагают, что активация в кератиноцитах при ВП преапоптотических протеинов, включая каспазы (цистеинпротеиназы), может повышать чувствительность клеток к патологическому воздействию IgG и тем самым способствовать акантолизу [39].

**Целью** настоящей работы явилось изучение особенностей морфогенеза ВП с определением в коже больных кератиноцитов с морфологическими признаками акантолиза и апоптоза, а также изменений клеток Лангерганса.

## Материал и методы

В исследование включены 46 больных ВП (14 мужчин, 32 женщины), средний возраст которых составил  $48,4 \pm 6,7$  года. Все пациенты были обследованы общеклиническими, а также специальными методами исследования: проведена цитологическая диагностика, патогистологическое и иммуногистохимическое исследования 46 биоптатов. У 25 больных ВП, у которых отмечали дебют ВП и диагноз был подтвержден результатами прямой иммунофлюоресценции, проводилась трансмиссионная электронная микроскопия биоптатов кожи. Контрольную группу составили

12 здоровых лиц (средний возраст  $50,0 \pm 5,8$  года), у которых образцы кожи были получены в процессе косметических операций.

Биоптаты кожи для гистологического исследования получали в области пузырей, а также с участков кожи без видимых высыпаний, фиксировались 10% нейтральным формалином, срезы окрашивались гематоксилином Эрлиха с докраской эозином. Иммуногистохимические исследования биоптатов выполняли на парафиновых срезах с применением стрептавидин-биотинового метода (DAKO, Дания, LSAB2 Systems, HRP). Плотность распределения CD1a+ и Cpp3+ клеток выражалась в числе иммунохимически окрашенных клеток на единицу площади среза эпидермиса ( $0,01 \text{ мкм}^2$ ). Оценка достоверности выявленных различий проводилась с помощью t-критерия Стьюдента.

Образцы для ультраструктурного исследования погружали в 1,5% раствор глутаральдегида, охлажденного до  $4^\circ\text{C}$ , и фиксировали в 1% растворе осмиевой кислоты. После обезвоживания в этаноле образцы помещали в акрилат в смеси с эпоном. Срезы толщиной до 50 нм делали на ультрамикротоме LKB-50, контрастировали уранилацетатом и докрасивали свинцом. Препараты просматривались на микроскопе JEM-1009.

### Результаты исследования

При пузырьчатке патогистологическое подтверждение диагноза проведено у 46 (100%) пациентов, цитологическое — у 21 (45,6%) больного, методом прямой иммунофлюоресценции — у 25 (54,4%) больных. В биоптатах свежих пузырных элементов у больных ВП при гистологическом исследовании обнаруживались внутриэпидермальные щели и пузыри, располагающиеся надбазально. В полости пузырей наблюдались акантолитические клетки с большими гиперхромными ядрами и хорошо окрашенной цитоплазмой. Акантолиз выявлялся и в эпителиальных влажлищах волосяных фолликулов. В «старых» пузырях вследствие регенерации эпителия дно было покрыто несколькими рядами эпителиальных клеток (рис. 1, 2).

При ВП выявлено резкое увеличение числа CD1a+ клеток как в супрабазальном слое эпидермиса, так и в верхних его отделах. При этом количество CD1a+ клеток в эпидермисе возрастает с  $2,1 \pm 0,8\%$  (контрольная группа) до  $7,9 \pm 0,8\%$  ( $p \leq 0,005$ ) у больных ВП. При ВП клетки с фенотипом CD1a+ выявлялись не только в эпидермисе, но и в дерме (рис. 3).

При иммуногистохимическом исследовании эпидермиса у больных ВП выявлено резкое увеличение числа Cpp3+ клеток (рис. 4) в эпидермисе, что свидетельствует об увеличении числа кератиноцитов в состоянии апоптоза. В коже здоровых людей количество Cpp3+ клеток составило  $3,4 \pm 1,7\%$ , при ВП —  $11,2 \pm 2,1\%$  ( $p \leq 0,01$ ). Известно, что в этих клетках активирована каспаза-3, запускающая механизм FAS-индуцированного апоптоза.

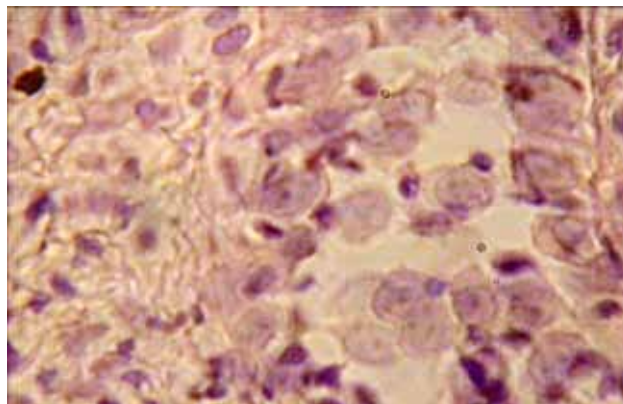


Рис. 1. Пласты шиповатых клеток, потерявших связь с эпидермисом, в акантолитической щели. ВП, начальная стадия. Здесь и на рис. 2: окраска гематоксилином и эозином ( $\times 400$ )

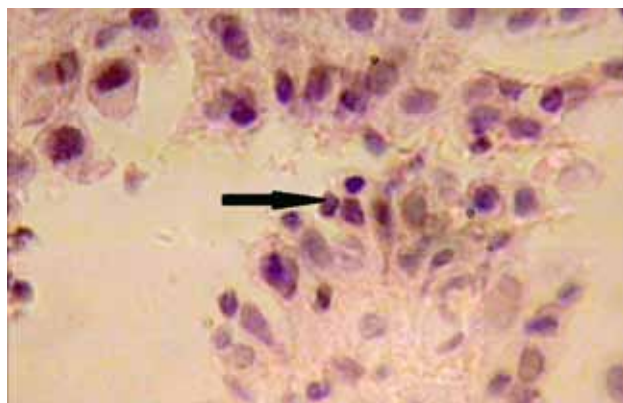


Рис. 2. Формирующиеся акантолитические клетки (указаны стрелкой). Вульгарная пузырьчатка

Изменения, выявленные в коже больных акантолитической пузырьчаткой при электронной микроскопии, складывались из следующих главных компонентов: отек и расширение межклеточных пространств, лизис тонофиламентов и десмосом, регрессия эухроматина, фибриллярная трансформация ядрышек кератиноцитов.

Указанные изменения создают анатомические предпосылки для полного разрушения межклеточных контактов кератиноцитов с формированием так называемых акантолитических клеток. Так, у впервые заболевших пациентов очаги лизиса тонофиламентов и десмосом располагались преимущественно в надбазальных участках эпидермиса. Уже на этой

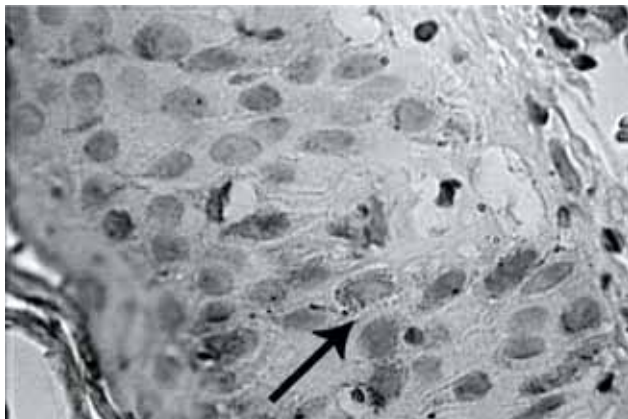


Рис. 3. Дендритные клетки CD1a+ (стрелка) в коже больного ВП ( $\times 400$ ). Здесь и на рис. 4: иммуногистохимическая окраска

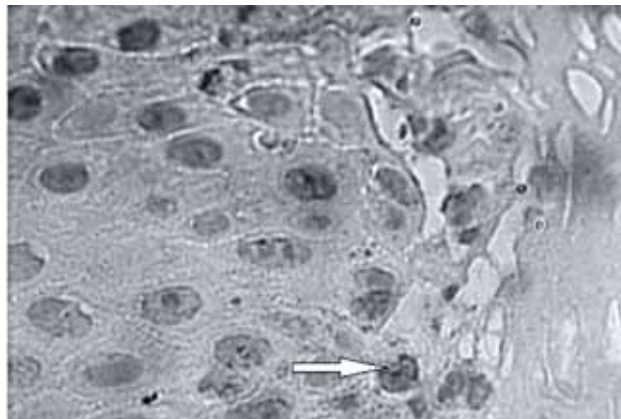


Рис. 4. Crr3+ клетки (стрелка) в эпидермисе при акантолитической пузырчатке ( $\times 200$ )

стадии формировался характерный феномен «разведения шестерен», описанный О. Braun-Falco [21, 22]. На контралатеральной стороне кератиноциты пока еще сохраняли межклеточные контакты, а тонофиламенты, расположенные в цитоплазме, собирались полукругом вблизи ядра. В зоне расширений межклеточных пространств отмечалось не только уменьшение количества десмосом, истончение и разрушение тонофибрилл, но и детрит, состоящий из электронно-рыхлых и неоднородных частиц (рис. 5). В очагах, расположенных преимущественно вблизи пузырей, выявлялись акантолитические клетки и фрагменты разрушенных кератиноцитов (рис. 6). В межклеточном пространстве в зоне расширенных межклеточных контактов появились миелоноподобные структуры, митохондрии, фрагменты лизированного эндоплазматического ретикулума. Присутствие подобных структур свидетельствовало о распаде цитоплазматических мембран кератиноцитов и выталкивании деривата за пределы клетки — в межклеточные щели. Распределение тонофиламентов варьировало, но их организация и структура, как правило, были значительно нарушены. Нередко они концентрировались вокруг ядра, но самым типичным изменением филаментов была их деструкция и ретракция, а затем — концентрация между ядерной и цитоплазматической мембранами с формированием ореола. В результате такой «перинуклеарной централизации» возникали опустошенные, обедненные органеллами перинуклеарные и периферические зоны в кератиноцитах. Деструкция и ретракция тонофиламентов были синхронизированы с исчезновением десмосом. В просветленной околоядерной зоне визуализировались иногда мембранные компоненты разрушающихся органелл (митохондрий, цито-

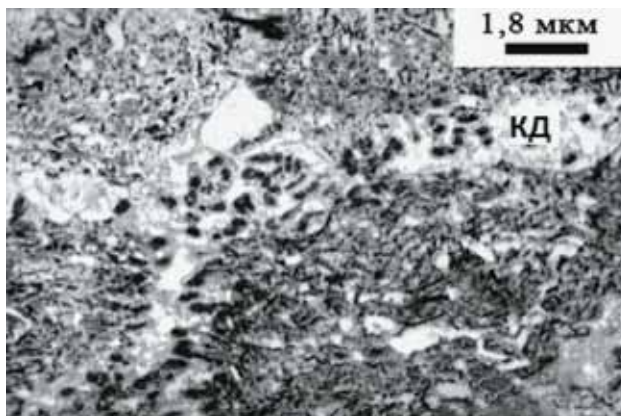


Рис. 5. Расширенные контакты между кератиноцитами и отсутствие десмосом, клеточный детрит (КД) ( $\times 5600$ ). Здесь и на рис. 6—11 трансмиссионная электронная микроскопия кожи при ВП

плазматической сети) (рис. 6, 7). Некоторые клетки полностью утрачивали контакты, но сохраняли на своей поверхности цитоплазматические выросты. В таких клетках наблюдались предапоптотические изменения.

Отмечено накопление измененных митохондрий в очагах разрушения цитоплазмы и миграция митохондрий в перинуклеарную область кератиноцитов. В последнем случае митохондрии непосредственно контактируют с наружным листком ядерной мембраны кератиноцитов. Кроме того, митохондрии устремляют-



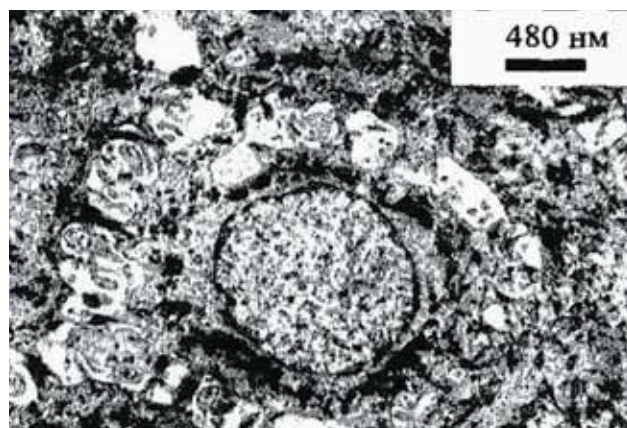


Рис. 6.

Высвобождение межклеточных контактов кератиноцита. Разрушение и слипание отдельных цитоплазматических отростков с образованием мелких частиц детрита ( $\times 21\ 000$ )

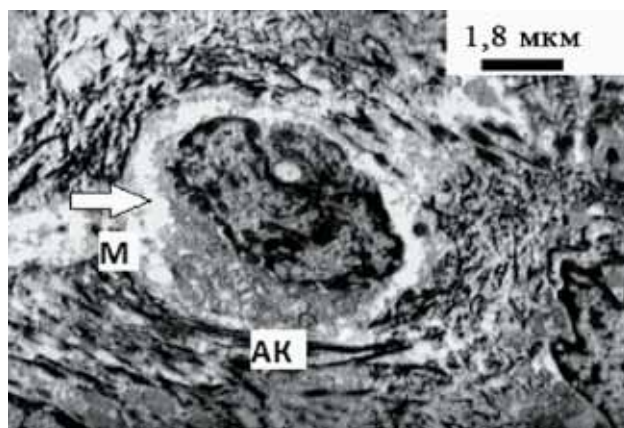


Рис. 7.

Акантолитическая клетка (АК). Накопление в перинуклеарном пространстве разрушенных митохондрий (М) ( $\times 5600$ )

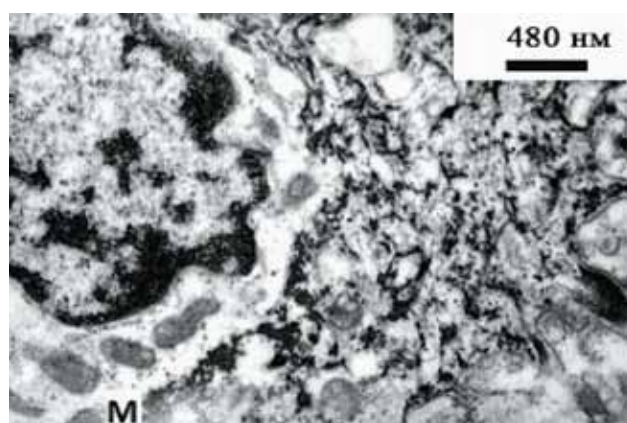


Рис. 8.

Преапоптотическая концентрация митохондрий, на внутреннем листке ядерной мембраны расположены крупные конгломераты гетерохроматина ( $\times 18\ 000$ )

ся и к местам контактов кератиноцитов с базальной мембраной и нередко появляются в очагах разрыхления в межклеточном пространстве. При этом они увеличены в объеме, митохондриальный матрикс мутноват, крипты набухшие, имеются множественные дефекты в обоих листках митохондриальной мембраны. В дальнейшем эти клетки вступали в стадию апоптотической деструкции. По мере развития апоптоза ядра кератиноцитов сжимались, хроматин конденсировался и смещался в периферические отделы внутреннего ядерного пространства (рис. 7, 8).

При электронной микроскопии клетки Лангерганса (КЛ) имели эксцентрично расположенное лапчатое ядро с множественными глубокими инвагинатами и хорошо диспергированным эухроматином, в цитоплазме имелись 1—2 лизосомы, содержащие электронно-плотное вещество, а также гранулы Бирбека, от крупного тела отходили широкие и довольно длинные отростки. С кератиноцитами тела КЛ контактировали посредством простых контактов. Ядра некоторых КЛ имели признаки высокой активности (рис. 9). При этом наблюдались множественные и довольно широкие цитоплазматические выросты КЛ, простирающиеся глубоко в дерму.

Таким образом, при ультраструктурном исследовании кожи больных ВП регистрировались акантолитические клетки на различных стадиях их формирования. На начальных этапах акантолиза (дезинтеграция десмосом) мы не наблюдали характерные для апоптоза изменения. Вместе с тем в очагах акантолиза при ВП наблюдалось увеличение количества Сrr3+ клеток. Апоптотические изменения регистрировали также в отдельных клетках в дерме, в частности в КЛ (рис. 10). Отдельные КЛ в свободном интерстициальном пространстве дермы имели морфологические признаки апоптоза (рис. 11).

### Обсуждение

В коже больных ВП в эпидермисе, супрабазально при электронной микроскопии выявляется формирование акантолитических клеток. При этом в коже больных ВП при иммуногистохимическом исследовании отмечается увеличение количества Сrr3+ кератиноцитов (агонистов апоптоза). При трансмиссионной

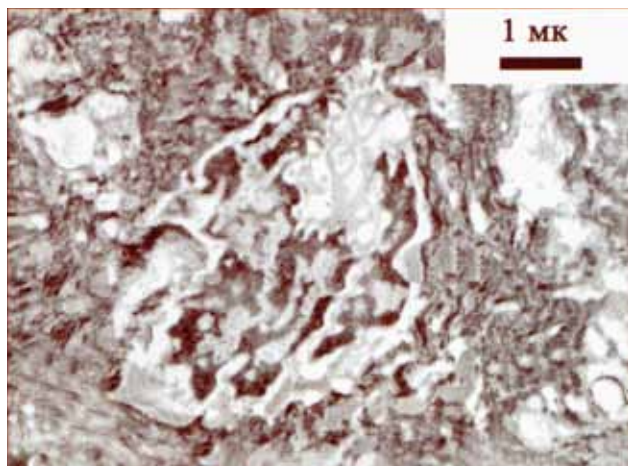


Рис. 9. Кератиноцит в состоянии апоптотической деструкции: пикноз ядра, сжатая цитоплазма, собранные в пучки нити тонофиламентов ( $\times 10\ 000$ )

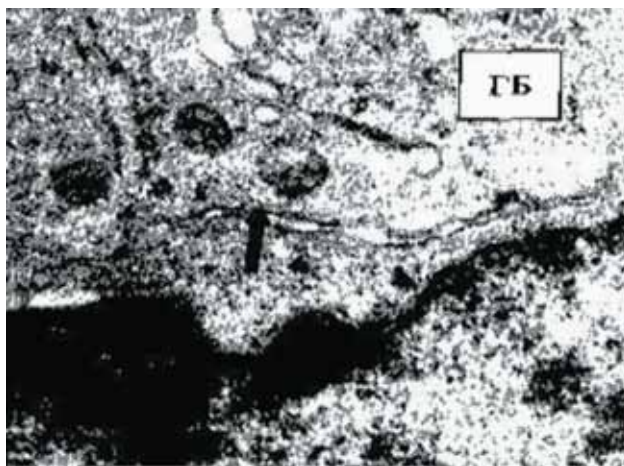


Рис. 10. Клетка Лангерганса, взаимодействующая с кератиноцитом посредством простых контактов, местами скрепленных десмосомами ( $\times 25\ 000$ ). ГБ — гранулы Бирбека в форме теннисной ракетки

электронной микроскопии кератиноциты с признаками апоптоза встречались редко в очагах активного акантолиза в свежих пузырях, где большинство кератиноцитов с признаками акантолитических клеток еще не потеряли связь с эпидермисом. Позже, при увеличении количества кератиноцитов, потерявших полностью связь с эпидермисом, увеличивалось число клеток с морфологическими признаками апоптоза. У этих клеток отмечалась активация митохондрий, их концентрация в перинуклеарном пространстве. В зонах акантолиза была выявлена активизация КЛ, увеличение их количества, а также количества дендритных отростков, удвоение ядер.

Полученные данные свидетельствуют о том, что апоптоз в коже больных ВП не предшествует акантолизу, а происходит параллельно, носит вторичный характер и протекает, по-видимому, по типу аноиксиса.

### Выводы

1. В коже больных ВП в эпидермисе, супрабазально наблюдался процесс акантолиза, на ранних этапах не сопровождающийся апоптотическими изменениями кератиноцитов.

2. По мере накопления кератиноцитов с признаками полного лизиса межклеточного цемента и десмосом количество клеток с признаками апоптоза возрастало. Общее количество  $\text{Ccr3}^+$  кератиноцитов (агонистов апоптоза) в эпидермисе при ВП было увеличено.

3. Количество  $\text{CD1a}^+$  клеток Лангерганса при ВП было повышено как в эпидермисе, так и в дерме. При

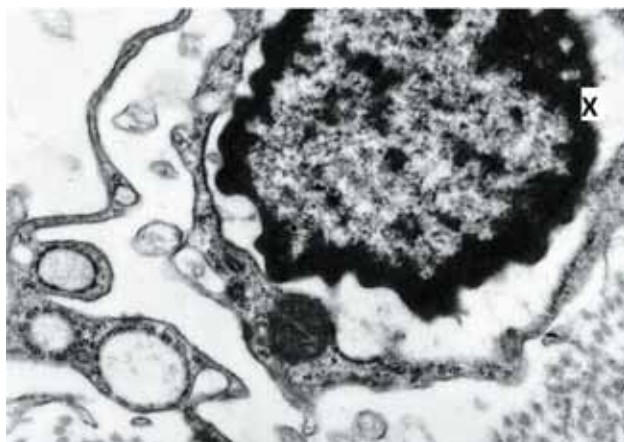


Рис. 11. Отростчатая клетка в состоянии апоптотической деструкции (маргинальная ориентация хроматина (X), пикноз, разрушение цитоплазматических структур) ( $\times 20\ 000$ )

электронной микроскопии в клетках Лангерганса, локализующихся в зоне акантолиза, выявляли морфологические признаки повышенной активности. Вместе с тем отдельные клетки Лангерганса в свободном интерстициальном пространстве дермы имели морфологические признаки апоптоза. ■



## Литература

- Reshetnikova T.B., Yefremov A.V. Complex therapy for acantholytic pemphigus. *Rus J of skin and sexually transmitted diseases* 2005; 5: 28—31. [Решетникова Т.Б., Ефремов А.В. Комплексная терапия акантолитической пузырчатки. *Росс журн кож и вен бол* 2005; (5): 28—31.]
- Michenko A.V., Znamenskaya L.F., Lvov A.N. Methods for revealing therapeutic targets in case of true acantholytic pemphigus. *Vestn dermatol i venerol*. 2012; 5: 38—43. [Миченко А.В., Знаменская Л.Ф., Львов А.Н. и соавт. Методы выявления терапевтических мишеней при истинной акантолитической пузырчатке. *Вестн дерматол и венерол* 2012; (5): 38—43.]
- Iwatsuki K., Tkgiawa M., Imairuma S.B., Yamada M. In vivo binding site of pemphigus vulgaris antibodies and their fate during acantolysis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 578—582.
- Beutner E.H., Jordon R.E. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proceeding of Society for Experimental Biology and Medicine* 1964; 117: 505—510.
- Michel B., Ko C.S. An organ culture model for the study of pemphigus acantolysis. *Br J Dermatol* 1977; 96: P. 295—302.
- Hashimoto K., Lever W.F. An ultrastructural study of crll junctions in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1970; 101: 287—238.
- Amagai M., Klaus-Kovtun V., Stanleg J.R. Autoantibodies aganst a novel epithelial carderin in Pemphigus vulgaris, a disease of all adhesion. *Cell* 1991; 67: 869—877.
- Swanson D.L., Dahl M.V. Methylprednisolon inhibits Pemphigus acantolysis in skin culture. *J Inves Dermatol* 1983; 81: 258—260.
- Corando S.A. Pemphigus autoimmunitis: Hypotheses and realities. *Autoimmuniti* 2012; 45(1): 7—35.
- Teraki V., Shionara T. Apoptosis and the skin. *Eur J Dermatol* 1999; 9(5): 413—425.
- Wang X., Bregegere F., Frusic-Zlotkin M. et al. Possible apoptotic mechanism in epidermal cell acantolysis induced by pemphigus vulgaris autoimmunoglobulins. *Apoptosis* 2004; 9(2): 131—143.
- Wolf R., Matz H., Ruocco E. et al. The putative role of apoptosis in the induction of pemphigus. *Med Hypotheses* 2005; 64 (1): 44—45.
- Gniadecki R., Jemec G.B., Thomsen B.M. et al. Relationship between keratinocyte adhesion and death anoikis in acantholytic diseases. *Arch Dermatol Res* 1998; 290(10): 528—532.
- Lykova S.G. Morfogenez, klinicheskie osobennosti i nekotorye aspekty diffuznykh izmeneniy istinnoy akantoliticheskoj puzырchatki. *Novosibirsk* 1996; 85. [Лыкова С.Г. Морфогенез, клинические особенности и некоторые аспекты диффузных изменений истинной акантолитической пузырчатки. *Новосибирск* 1996; 85.]
- Karacheva Yu.V., Gaydash A.A., Chigodaykin G.P., Babenko O.A. Rol' kletok Langergansa v morfolologii puzырchatki. *Vestn dermatol i venerol* 2008; 4: 4—8. [Карачева Ю.В., Гайдаш А.А., Чигодайкин Г.П., Бабенко О.А. Роль клеток Лангерганса в морфологии пузырчатки. *Вестн дерматол и венерол* 2008; (4): 4—8.]
- Svirshchevskaya E.V., Matushevskaya E.V., Kotsarova O.D. Identifikatsiya novogo antigena normal'nogo epidermisa, assotsirovannogo s dermatozami razlichnogo geneza. *Vestn dermatol i venerol* 2001; 2: 4—7. [Свирищевская Е.В., Матушевская Е.В., Коцарева О.Д. Идентификация нового антигена нормального эпидермиса, ассоциированного с дерматозами различного генеза. *Вестн дерматол и венерол*. 2001; (2): 4—7.]
- Matushevskaya E.V., Lysenko A.A., Svirshchevskaya E.V. Klinicheskie osobennosti i immunnye mekhanizmy patogenezа istinnoy puzырchatki. *Sovr probl dermatovenerol, immunol i vrachebn kosmetol* 2006; 1: 18—26. [Матушевская Е.В., Лысенко А.А., Свирищевская Е.В. Клинические особенности и иммунные механизмы патогенеза истинной пузырчатки. *Совр пробл дерматовенерол иммунол и врачевн косметол* 2006; (1): 18—26.]
- Matushevskaya E.V., Kubanova A.A., Samsonov V.A., Zhirkov Yu.A., Khapilova V.I. Autoantitela i autoantigeny pri puzырchatke i pemfigoide. *Vestn dermatol i venerol* 1995; 5: 28—33. [Матушевская Е.В., Кубанова А.А., Самсонов В.А., Жирков Ю.А., Хапилова В.И. Аутоантитела и аутоантигены при пузырчатке и пемфигоиде. *Вестн дерматол и венерол* 1995; (5): 28—33.]
- Lever S. *Histopathology of the skin*. Ed. D. Elder. NY: Lippincott-Raven Press 1997; 1104.
- Lucas S. *Histopatolgy of the skin*. S. Lucas. Lever's histopathology of the skin. NY: Lippincott-Raven 1997; 457.
- Braun-Falco O., Vogell W. Electron microscopic studies on the dynamics of acantolysis in pemphigus vulgaris. I. The clinically normal appearing skin in the environment of blisters with a positive Nikolski phenomenon. *Arch Klin Exp Dermatol* 1965; 223(4): 328—346.
- Braun-Falco O., Wolff H.H. Electron microscopy of the oral mucosa in pemphigus vulgaris. *Hautarzt* 1975; 26(9): 483—488.
- Chiarug P., Giannoni E. Anoikis: a necessary death program for anchorage-dependent cells. *Biochemical Pharmacology*. 2008; 76(11): 1352—1364.
- Frish S.M., Francis H. Disruption of epithelial cell — matrix interactions induces apoptosis. *J Cell Biol* 1994; 124(4): 619—626.
- Frish S.M., Screation R.A. Anoikis mechanisms. *J Cell Biol* 2001; 13(5): 335—362.
- Overholtzer M., Brugge J. The cell biology of cell — in — cell structures. *Nature Reviews* 2008; 25: 64.
- Acehko-Tovar M.G., Avalos-Diaz E. The final destiny of acantolytic cell in pemphigus is Fas mediated revue. *J Eur Acad Dermat Venerol* 2009; 23 (6): 697—701.
- Teraki V., Shionara T. Apoptosis and the skin. *Eur J Dermatol* 1999; 9(5): 413—426.
- Schmidt E., Gutberlet J., Siegmund D. et al. Apoptosis is not required for acantolysis in pemphigus vulgaris. *Am J Physiol* 2009; 296: 162—172.
- Arredondo J., Chernyavsky A.I., Karouni A., Grand S.A. Novel mechanisms of target cell death and survival and therapeutic action of IVlg in Pemphigus. *Am Pathol* 2005; 167: 1531—1544.
- Frusic-Zlotkin M., Pergament R., Michel B. et al. The interactive of pemphigus autoimmunoglobulins with epidermal cells: activation of the fas apoptotic pathway and the use of caspase activity for pathogenicity tests of pemphigus patients. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1050: 371—379.
- Pelacho B., Natal C., Espana A. et al. Pemphigus vulgaris autoantibodies induce apoptosis in HaCaT keratinocytes. *FEBS Lett*. 2004; 566: 6—10.
- Puviani M., Marconi A., Cozzani E., Pincelli C. Fas ligand in pemphigus sera induces keratinocyte apoptosis through the activation of caspase-8. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 164—167.
- Bretland A.J., Lawry J., Sharrard R.M. A study of death by anoikis in cultured epithelial cells. *Cell Prolif* 2001; 34: 199—210.
- Frish SM., Francis H. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. *J Cell Biol* 1994; 124: 619—626.
- Tiberio R., Marconi A., Fila C. et al. Keratinocytes enriched for stem cells are protected from anoikis via an integrin signaling pathway in a Bcl-2 dependent manner. *FEBS Lett*. 2002; 524: 139—144.
- Schmidt E., Gutberlet J., Siegmund D. et al. Apoptosis is not required for acantolysis in pemphigus vulgaris. *Am J Physiol* 2009; 296 (1): 162—172.
- Heupel W.M., Engerer P., Schmidt E., Waschke J. Pemphigus vulgaris IgG cause loss of desmoglein-mediated adhesion and keratinocyte dissociation independent of epidermal growth factor receptor. *Am J Pathol* 2009; 174 (2), 475—485.
- Bektas M., Jolly P., Rubenstein D.S. Apoptotic Pathways in Pemphigus Dermatology Research and Practice. V. 2010, Article ID 456841. 8 p.

## об авторах:

Ю.В. Карачева — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России  
 А.А. Гайдаш — д.м.н., старший научный сотрудник научного отдела ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России  
 В.И. Прохоренков — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье