

Патогенез вульгарной пузырчатки: проблемы и перспективы

А.В. Миченко, Л.Ф. Знаменская, А.Н. Львов, И.А. Волков, Н.В. Фриго, В.А. Волнухин

Remphigus pathogenesis: problems and prospects

A.V. MICHENKO, L.F. ZNAMENSKAYA, A.N. LVOV, I.A. VOLKOV, N.V. FRIGO, V.A. VOLNUKHIN

об авторах:

А.В. Миченко — к.м.н., ст.н.с. отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
 Л.Ф. Знаменская — к.м.н., зав. отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
 А.Н. Львов — д.м.н., проф., зам. директора по научно-клинической работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
 И.А. Волков — к.б.н., н.с. отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
 Н.В. Фриго — д.м.н., зам. директора по научно-образовательной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
 В.А. Волнухин — д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения по разработке физиотерапевтических методов лечения ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Представлен обзор наиболее перспективных направлений исследований патогенеза истинной акантолитической пузырчатки. Приведены ключевые результаты изучения факторов генетической предрасположенности к развитию данного буллезного дерматоза. Освещены проблемы изучения роли аутоантител и аутоантигенов в патогенезе акантолитической пузырчатки. Представлена теория апоптолиза, объясняющая механизмы потери связи между кератиноцитами. Обсуждаются вопросы клеточной регуляции аутоиммунных реакций при акантолитической пузырчатке.

Ключевые слова: **истинная акантолитическая пузырчатка, патогенез, антитела, антигены, апоптолиз.**

Provides the survey of most prospective trends of research of the pathogenesis of the true acantholytic pemphigus. Cites key results of studies of factors of genetic predisposition to the development of this bullous dermatosis. Highlights problems of studies of the role of antiself antibodies and self-antigens in pemphigus pathogenesis. Represents the apoptolyse theory, explaining mechanisms of the loss of link between keratinocytes. Discusses issues of the cellular regulation of autoimmune reactions at acantholytic pemphigus.

Key words: **true acantholytic pemphigus, pathogenesis, antibodies, apoptolyse.**

■ Истинная акантолитическая пузырчатка — буллезное заболевание кожи и/или слизистых оболочек, неотъемлемым, но не патогномичным признаком которого является акантолиз, обусловленный формированием антител к компонентам межклеточной склеивающей субстанции эпидермиса [1, 2]. Показатель заболеваемости истинной акантолитической пузырчаткой варьирует от 0,08 до 1,6 на 100 000 населения в год, однако это редкое заболевание развивается преимущественно

в трудоспособном возрасте, отличается тяжелым течением с угрозой жизни больного. Кроме того, в ряде случаев патологический процесс может иметь паранеопластический характер [3] и указывать на необходимость дополнительного обследования и лечения пациента. Смертность в течение года варьирует от 4,8 до 54%, а в отсутствие иммуносупрессивной терапии может достигать 60—90% [4]. Внедрение кортикостероидов в терапию больных акантолити-

ческой пузырьчаткой позволило снизить показатели смертности с 90 до 10% [5]. Однако длительное лечение кортикостероидными препаратами приводит к развитию тяжелых побочных эффектов и даже к летальному исходу [6—8]. Поэтому особую актуальность приобретает изучение патогенеза истинной акантолитической пузырьчатки с целью выявления новых терапевтических мишеней для создания лекарственных препаратов, способных заменить глюкокортикостероидную терапию или сделать возможным уменьшение дозы гормональных препаратов.

Генетическая предрасположенность к развитию истинной акантолитической пузырьчатки

В настоящее время доказано, что развитие истинной акантолитической пузырьчатки наблюдается у генетически предрасположенных пациентов. Наиболее значимой является ассоциация с определенными аллелями генов главного комплекса гистосовместимости (HLA) [9]. При аутоиммунных заболеваниях, ассоциированных с HLA-DR (например, при ревматоидном артрите и вульгарной пузырьчатке), ключевые полиморфные детерминанты расположены главным образом в «кармане» P4 связывающего сайта HLA и определяют его положительный или отрицательный заряд. Исследования связывания пептидов показали, что эти изменения в «кармане» P4 HLA II класса значительно влияют на спектр собственных белков, которые могут быть презентованы этими молекулами. Примечательно, что склонность к развитию акантолитической пузырьчатки ассоциирована с DR4 подтипом (DRB 1*0402), при котором кислотные остатки присутствуют в локусах p70 и p71 в «кармане» P4, обеспечивая отрицательный заряд на поверхности [9]. Ассоциированный с вульгарной пузырьчаткой подтип DR4 редко встречается в общей популяции и отличается от ассоциированного с ревматоидным артритом подтипа DRB 1*0404 только по трем позициям связывающего

пептид сайта. Два из этих полиморфных остатка (p70 и p71) расположены в «кармане» P4 и определяют, какой из белков аутоантигена десмоглеина (Дсг) 3 может быть презентован CD4 T-клеткам.

Многочисленные исследования показали, что в разных странах обнаруживается корреляция с различными аллелями генов, кодирующих HLA (табл. 1).

Также были получены данные о том, что ассоциированные с вульгарной пузырьчаткой молекулы DRB1*14/0406 способны презентовать пептиды Дсг1 и Дсг3, что может объяснять развитие вульгарной пузырьчатки с формированием аутоантител к Дсг3 и Дсг1 и поражением кожи и слизистых оболочек [17].

Таким образом, полиморфные остатки HLA II класса, расположенные в определенном «кармане» связывающего сайта, представляют собой ключевую характеристику склонности к развитию аутоиммунных заболеваний, связанной с HLA, включая акантолитическую пузырьчатку.

Однако наблюдения развития разных фенотипов у родственников с одинаковым генотипом [18] указывают на то, что за формирование определенного спектра аутоантител и клинической картины заболевания ответственны не только определенные аллели главного комплекса гистосовместимости. Отдельное направление исследований посвящено оценке ассоциации наличия однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих различные молекулы, участвующие в развитии патологического процесса при акантолитической пузырьчатке, с манифестацией заболевания. Так, при исследовании пяти однонуклеотидных замен в гене, кодирующем десмоглеин 3 (Дсг3) (rs8085532, rs3911655, rs3848485, rs3794925 и rs1466379), было показано, что генетическая вариабельность аутоантигена может быть дополнительным фактором риска, предрасполагающим к развитию вульгарной пузырьчатки [19], что требует дополнительного исследования этого гена. Также во Франции была выявлена

ТАБЛИЦА 1

Аллели генов, кодирующих HLA, ассоциированные с развитием акантолитической пузырьчатки в различных странах

Страны	Аллели HLA	Ссылка
Италия	DRB1*1401, DQB1*0503	[9]
Турция	HLA-B35, B44, CW4, DR4, DR14, DQ4 и DQ8; HLADRB1*04, DRB1*14, HLADRB1*04/ DQB1*03, HLA DRB1*14/DQB1*05	[10, 11]
Япония	HLA-DRB1 alleles (*0406, *1401, *1405, *1406), DQB1*0503	[12]
Тунис	HLA-DR3 DRB1*03, DQB1*0302 и DRB1*04	[13]
Северная Америка	DRB1*0402 и DQB1*0503	[14]
Украина	HLA-A10, HLA-B5, HLA-B16, HLA-B22	[15]
Россия	HLA-A10, HLA-B5	[16]

ассоциация развития листовидной пузырчатки с полиморфным вариантом гена, кодирующего десмоглеин 1 (Дсг1), содержащим замену Т на С в положении 809 у больных европеоидной расы [20], что в дальнейшем было подтверждено и при эндемической листовидной пузырчатке в Тунисе [21]. Однако в популяции бразильцев наличие точечных мутаций в положении 809 (С,Т), а также в положении 1600 (А,С), приводящих к замене тирозина на серин в пятом внеклеточном домене Дсг, не было связано с развитием листовидной пузырчатки [22]. Эти данные указывают на возможное влияние полиморфизмов генов Дсг в различных этнических группах, что ввиду недостатка российских исследований приобретает особую актуальность.

Изучение полиморфизмов генов, кодирующих различные эффекторные молекулы, в частности ряд цитокинов [23—26], не выявило значимой ассоциации с развитием акантолитической пузырчатки, либо связь была слабой. В то же время в исследовании О. Sarig и соавт. выявлена ассоциация полиморфного варианта гена ST18, кодирующего транскрипционный фактор, регулирующий воспаление и апоптоз, наблюдавшаяся в популяции евреев и египтян, но не у обследованных немцев [27]. По-видимому, патогенетически значимые генетические нарушения следует искать на уровне антигенов и регуляторных молекул.

Таким образом, у генетически предрасположенных людей под действием различных факторов, определить которые часто не представляется возможным, инициируется распознавание собственных молекул, входящих в состав десмосом, антигенпрезентирующими клетками (АПК), отмена толерантности Т- и В-клеток к собственным аутоантигенам и синтез аутоантител.

Аутоантитела при истинной акантолитической пузырчатке

После того как в 1982 г. G. Anhalt и соавт. продемонстрировали развитие пузырей у новорожденных мышей после пассивного переноса пемфигусных IgG от больных истинной акантолитической пузырчаткой [28] и подтвердили, что пемфигусные антитела специфически связываются с Дсг3 [29] и Дсг1 [30], этим антителам была приписана основная патогенетическая роль при истинной акантолитической пузырчатке. Это предположение также подтверждается транзиторным развитием пемфигусподобных высыпаний на коже у младенцев, рожденных матерями в период обострения истинной акантолитической пузырчатки, в результате пассивного попадания аутоантител в кровь ребенка, а также потерей патогенных свойств плазмы крови больных после абсорбции антител антигенными конструктами, имеющими в составе Дсг3 [31]. Однако описания случаев генерализованных высыпаний у больных вульгарной пузырчаткой в отсутствие антител к Дсг1 [32], развитие пузырей у Дсг3 нокаутных

мышей после интраперитонеального введения пемфигусных IgG, не связывающихся с Дсг1 [33], а также выявление непатогенных аутоантител к Дсг3 у больных пузырчаткой [34] указывают на возможное участие аутоантител, распознающих другие эпидермальные мишени. Кроме того, отсутствие развития спонтанных пузырей у Дсг3 нокаутных мышей [33, 35] указывает на участие в формировании внутриэпидермальных пузырей и других структурных компонентов, обеспечивающих связь эпидермоцитов друг с другом. Кроме того, показано, что для развития акантолиза помимо наличия циркулирующих аутоантител к Дсг3 в крови требуется наличие локального воспаления [36]. Последующие исследования выявили ряд аутоантител, которым приписывается патогенетическое значение при развитии различных форм истинной акантолитической пузырчатки (табл. 2).

Такое многообразие патогенетически значимых аутоантител при истинной акантолитической пузырчатке может свидетельствовать, с одной стороны, о возможном участии ряда структурных элементов эпидермоцитов в процессе акантолиза, а с другой стороны — о вторичном характере антителообразования.

Аутоантигены при истинной акантолитической пузырчатке

Изучение аутоантигенов при истинной акантолитической пузырчатке различными лабораторными методами (иммунопреципитация, иммуноблоттинг и др.) позволило выявить к настоящему времени более 50 аутоантигенов, к которым образуются аутоантитела при истинной акантолитической пузырчатке [37]. Среди указанных протеинов особый интерес вызвал недавно открытый белок, отнесенный к семейству периферических миелиновых белков (PMP)-22/gas3 и названный PERP [38, 39]. У нокаутных мышей, не имеющих PERP, развиваются клинические изменения, идентичные вульгарной пузырчатке [40]. Недавно проведенные исследования продемонстрировали, что PERP является новым рецептором клеточной смерти, передающим экзогенные сигналы, индуцирующие апоптоз [41]. Поэтому разрушение десмосом и формирование внутриэпидермальных полостей у PERP 2/2 мышей происходит, по-видимому, в результате нарушения передачи сигналов, индуцирующих апоптоз.

Механизмы разрушения межклеточных связей в эпидермисе при истинной акантолитической пузырчатке

В последние годы большое внимание уделяется изучению механизмов разрушения межклеточных связей при истинной акантолитической пузырчатке. Если в 1999 г. M. Atagari предложил компенсационную теорию патогенеза акантолитической пузырчатки [42], основывающуюся на особенностях экспрессии Дсг1 и Дсг3 в эпидермисе (рис. 1), то спустя 10 лет накоплен-

ТАБЛИЦА 2

Основные типы аутоантител, выявляющихся при истинной акантолитической пузырчатке [2]

Вариант пузырчатки	Изотип аутоантител	Аутоантиген	Характеристики антител
Вульгарная пузырчатка	IgG	Дсг 3	Основные патогенные антитела
	IgG	Дсг 1	Часто при поражении кожи
	IgG	Ацетилхолиновый рецептор	Патогенетическая роль неясна
Листовидная пузырчатка	IgG	Дсг 1	Основные патогенные антитела
	IgG	Плакины	Редко, патогенетическая роль неясна
Паранеопластическая пузырчатка	IgG, IgA	Дсг 3	Часто, патогенные
	IgG	Дсг 1	Редко, патогенетическая роль неясна
	IgG, IgA	Плакины	Часто, патогенетическая роль неясна
	IgG	Белок 170 кД	Диагностический критерий! Патогенетическая роль неясна
	IgG	Десмоколлин 1—3	Редко, патогенны in vitro
Медикаментозная пузырчатка	IgG	Дсг 1	Часто, патогенетическая роль неясна
	IgG	Дсг 3	Реже, патогенетическая роль неясна
IgA-пузырчатка	IgA	Дсг 1	Характерны для типа внутриэпидермального нейтрофильного дерматоза
	IgA	Дсг 3	Иногда при типе внутриэпидермального нейтрофильного дерматоза
	IgA	Десмоколлин 1—3	Характерны для типа субкорнеального пустулезного дерматоза



Рис. 1. Компенсационная теория патогенеза истинной акантолитической пузырчатки [2].

ДСГ1 экспрессируется преимущественно в коже и преобладает в поверхностных слоях эпидермиса, ДСГ3 — в базальном и супрабазальных слоях слизистых оболочек, где его содержание выше, чем ДСГ1 (а); при формировании аутоантител к ДСГ1 в коже формируются субкорнеальные пузыри на коже, на слизистых оболочках разрушение ДСГ1 компенсируется высоким содержанием ДСГ3 (б); при отложении аутоантител к ДСГ3 на слизистых оболочках образуются супрабазальные пузыри, на коже разрушение ДСГ3 компенсируется высоким содержанием ДСГ1 (в); при формировании аутоантител к ДСГ3 и к ДСГ1 формируется клиническая картина акантолитической пузырчатки с поражением кожи и слизистых оболочек (г)

ные данные позволили сформулировать понятие об апоптолизе как о механизме формирования пузырей при истинной акантолитической пузырчатке [43]. Согласно этой новой парадигме, пемфигусные IgG, накапливаясь в межклеточных пространствах эпидермиса, активируют сигнальные пути, объединяющие передачу сигналов, вызывающих акантолиз и апоптоз. В процессе апоптолиза выделены пять этапов.

1. Связывание патогенных антител с Дсг, ацетилхолиновыми рецепторами и другими членами семейства пемфигусных антигенов на плазматической мембране кератиноцитов по типу связывания рецептора с лигандом и мобилизация/агрегация этих «рецепторов выживания», посылающих в клетку ряд агонистических и антагонистических сигналов.

2. Активация рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), Src, mTOR, p38 MAPK и сигнальных элементов, передающих сигнал в клетку от связанных пемфигусных антител, и увеличение уровня Ca²⁺ внутри клетки. Все эти факторы вместе приводят к активации ферментного каскада программированной смерти клеток главным образом в кератиноцитах базального и прилежащих к нему супрабазальных слоев.

3. На ранних стадиях акантолиза отмечается сокращение клеток в результате (а) коллапса и ретракции тонофиламентов, расщепляющихся одной или несколькими эксекьюторными каспазами; (б) диссоциации междесмосомальных адгезионных комплексов, вызванной как фосфорилированием адгезионных молекул, так и расщеплением цитоплазматических частей трансмембранных кадгеринов каспазой/каспазами. Эта реакция приводит к интернализации внеклеточного десмосомального Дсг и десмоколлина с ассоциированными сигнальными комплексами, тогда как имеющиеся десмосомы остаются интактными и продолжают соединять кератиноциты в области десмосомальных контактов.

4. Выраженный акантолиз в результате продолжающейся дегградации и массивного коллапса структурных белков, включая Дсг, теми же ферментами клеточной смерти. Это приводит к сепарации и разрыву имевшихся десмосом под действием сдвигающей силы, что приводит к полному отделению сокращающейся клетки и к продукции антител-«мусорщиков».

5. Округление и апоптотическая гибель акантолитических клеток в нижних слоях эпидермиса в результате необратимого повреждения митохондриальных и ядерных белков теми же ферментами клеточной смерти.

Предложенная парадигма объясняет в том числе механизмы формирования клеток Тцанка. Таким образом, новое понимание механизмов изменения эпидермоцитов при истинной акантолитической пузырчатке открывает новые данные о патогенезе, что позволит выявить новые мишени для терапевтического воздействия в будущем.

Клеточная регуляция аутоиммунных реакций при истинной акантолитической пузырчатке

Считается, что у генетически предрасположенных к развитию истинной акантолитической пузырчатки пациентов антигенпрезентирующие клетки (например, дендритные клетки), распознав компоненты десмосом как чужеродные, презентуют антиген Т-клеткам (Th0), иницируя их дифференцировку на Т-хелперные (Th) клетки 1-го и 2-го типа. В свою очередь, аутореактивные Т-клетки активируют синтез аутоантител В-клетками. Однако механизмы клеточной регуляции при истинной акантолитической пузырчатке остаются не до конца изученными, поскольку аутореактивные Th1 и Th2, а также В-клетки, распознающие Дсг3, выявляются у здоровых обследованных [44—50], что подтверждается обнаружением аутореактивных аутоантител к Дсг3 у здоровых родственников больных истинной акантолитической пузырчаткой [44—46, 50]. Th1 и Th2, распознающие Дсг1, также были выявлены в крови у здоровых добровольцев [51]. Эти данные позволили высказать предположение об участии регуляторных Т-клеток (Treg) в развитии клинической картины при истинной акантолитической пузырчатке. И действительно, выявлено снижение количества этих регуляторных клеток в сыворотке крови больных истинной акантолитической пузырчаткой [52]. Однако позже было показано, что в очагах поражения и в регионарных лимфатических узлах количество регуляторных Т-клеток, наоборот, повышено [53], что указывает на наличие дополнительных регуляторных механизмов, запускающих патологические изменения в коже при истинной акантолитической пузырчатке.

Кроме того, у больных вульгарной пузырчаткой также были выявлены CD8+ Т-клетки, специфически распознающие Дсг3 [54], что согласуется с ранее описанным наблюдением сенсбилизации аутореактивных цитотоксических Т-лимфоцитов к возможным антигенам кератиноцитов у больных [55]. Однако их участие в патогенезе истинной акантолитической пузырчатки требует дополнительного изучения. По-видимому, новые данные о клеточной регуляции аутоиммунных реакций при истинной акантолитической пузырчатке будут получены при помощи недавно созданной модели заболевания у мышей [56].

Результаты исследований последних лет указывают на участие В-клеток в развитии аутоиммунных заболеваний посредством не только синтеза аутоантител, но и реализации ими антигенпрезентирующей функции с активацией аутореактивных Т-клеток, а также путем синтеза цитокинов. Поскольку у здоровых добровольцев обнаруживаются аутореактивные В-клетки, по-видимому, для нарушения толерантности В-клеток необходимо участие дополнительных механизмов. Возможно, в процессах индукции аутоиммунных реакций принимают участие и толл-подобные рецепторы (TLR).

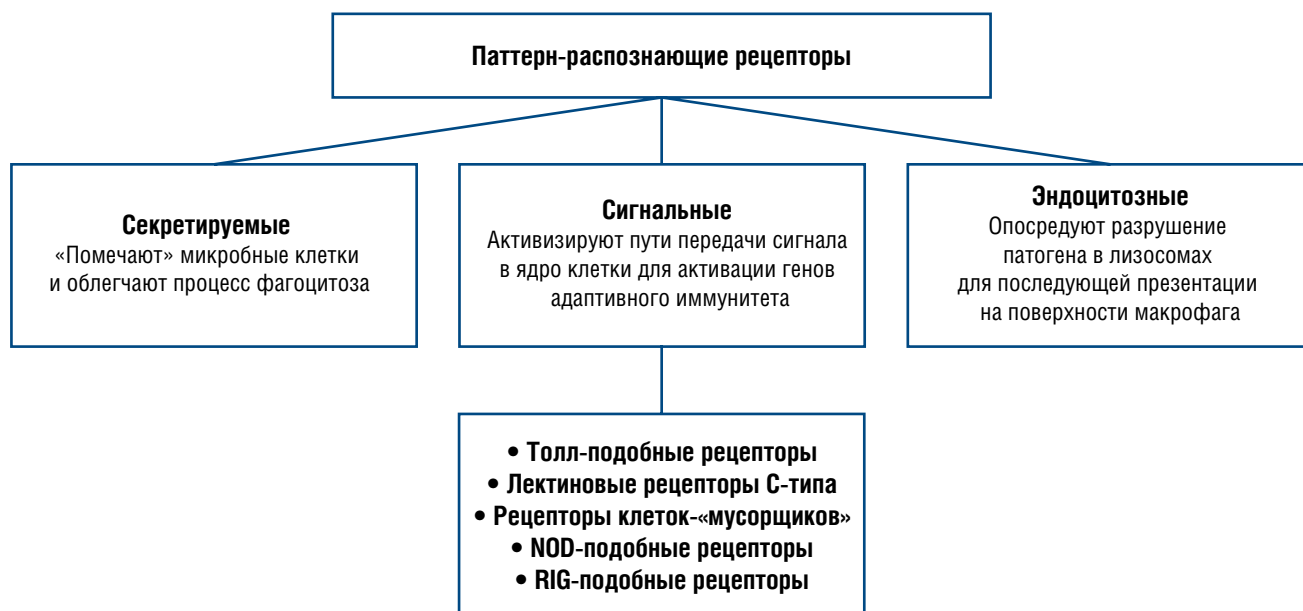


Рис. 2. Паттерн-распознающие рецепторы, обеспечивающие реализацию функций врожденного иммунитета

ТАБЛИЦА 3

Эффекты одновременной активации толл-подобных рецепторов наивных В-клеток и рецепторов В-клеток (изменено по [68])

Эффект	Результат
Дифференциация наивных В-клеток в плазматические клетки	Продукция антител
Экспрессия индуцированной активацией цитидиндезаминазы	Переключение на синтез более аффинных (и более патогенных) изотипов IgG
Продукция провоспалительных цитокинов	Инициация воспаления
Стимуляция маркеров активации	Представление антигена аутореактивным Т-клеткам
Пролиферация	Увеличение числа аутоиммунных В-клеток

Известно, что TLR участвуют в реализации важнейших функций врожденного иммунитета, являясь одним из наиболее значимых представителей семейства паттерн-распознающих рецепторов (рис. 2). Это семейство трансмембранных белков, которые в зависимости от хромосомной локализации, геномной структуры и аминокислотных последовательностей разделяют на 5 подсемейств [57]:

- TLR2 (включает TLR1, TLR2, TLR6, TLR10);
- TLR3;
- TLR4;
- TLR5;
- TLR9 (включает TLR7, TLR8, TLR9).

При изучении механизмов развития аутоиммунных заболеваний в последние годы большое внимание уделяется исследованию участия структур врожденного иммунитета, включая толл-подобные рецепторы, в формировании патологических аутоиммунных реак-

ций. На возможное участие этих структур врожденного иммунитета в патогенезе истинной акантолитической пузырчатки указывают многочисленные описания манифестации акантолитической пузырчатки после инфекционных заболеваний или приема лекарственных препаратов [58—61]. Кроме того, имеется ряд описаний развития пемфигуса на фоне применения имиквимода, селективно стимулирующего толл-подобные рецепторы 7-го типа [62—67]. При этом внутриэпидермальные пузыри появлялись как в месте нанесения препарата, так и на отдаленных участках кожи.

Показано, что TLR экспрессируются многими клетками, в том числе моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, В-клетками, играющими ключевую роль в развитии аутоиммунных реакций при истинной акантолитической пузырчатке. Кроме того, продемонстрирована способность TLR распознавать и ряд эндогенных лигандов, что имеет особое значе-

ние для развития аутоиммунных процессов. В свою очередь стимуляция TLR наивных В-клеток приводит к их активации различными путями (табл. 3). Все приведенные выше данные указывают на возможное участие структур врожденного иммунитета в патогенезе истинной акантолитической пузырчатки, что требует дополнительного изучения.

Таким образом, отмеченные направления исследований патогенеза пузырчатки открывают возможности для выявления новых мишеней для терапевтического воздействия, потенциально способных снизить потребность в глюкокортикостероидных препаратах при лечении истинной акантолитической пузырчатки. ■

Литература

1. Потекаев Н.С., Кочергин Н.Г., Теплюк Н.П. и др. Терапевтическая тактика при стероидрезистентной вульгарной пузырчатке. *Росс. журн. кож. и вен. бол.* 2003; 2: 11—15.
2. Hertl M. Autoimmune diseases of the skin. Pathogenesis, diagnosis, management. 3rd ed. Springer Wien New York 2011; 593.
3. Махнева Н.В., Молочков В.А., Белецкая Л.В. Циркулирующие аутоантитела и оценка их роли в развитии аутоиммунной пузырчатки паранеопластического генеза. *Вестн. дерматол. венерол.* 2009; 2: 47—53.
4. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris—incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ.* 2008 Jul 9;337:a180.
5. Robinson, J. C., Lozada-Nur, F., and Frieden, I. (1997) *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 84, 349—355.
6. Ahmed, A. R., and Moy, R. Death in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 221—228.
7. Rosenberg, F. R., Sanders, S., and Nelson, C. T. Pemphigus: a 20-year review of 107 patients treated with corticosteroids. *Arch Dermatol* 1976; 112: 962—970.
8. Теплюк Н.П., Потекаев Н.Н., Кузьмина Т.С. и др. Летальный исход при кортикостероидной терапии акантолитической пузырчатки в результате инфекционных осложнений. *Клин. дерматол. венерол.* 2005; 2:16—20.
9. Wucherpfennig K.W., Yu B., Bhol K. et al. Structural basis for major histocompatibility complex (MHC)-linked susceptibility to autoimmunity: Charged residues of a single MHC binding pocket confer selective presentation of self-peptides in pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA Immunology* 1995 December; 92: 11935—11939.
10. Lombardi ML, Mercuro O, Ruocco V et al. Common human leukocyte antigen alleles in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus Italian patients. *J Invest Dermatol* 1999 Jul;113(1):107—10.
11. Birol A, Anadolu RY, Tutkak H et al. HLA-class 1 and class 2 antigens in Turkish patients with pemphigus. *Int J Dermatol* 2002 Feb;41(2):79—83.
12. Tunca M, Musabak U, Sagkan RI et al. Association of human leukocyte antigen class II alleles with pemphigus vulgaris in a Turkish population. *J Dermatol* 2010 Mar;37(3):246—50.
13. Yamamoto T, Ikeda K, Sasaoka S et al. Human leukocyte antigen genotypes and antibody profiles associated with familial pemphigus in Japanese. *J Dermatol* 2011 Jul;38(7):711—6.
14. Abida O., Zitouni M., Kallel-Sellami M. et al. Tunisian endemic pemphigus foliaceus is associated with the HLA-DR3 gene: anti-desmoglein 1 antibody-positive healthy subjects bear protective alleles. *BJD* 2009; 161: 522—527
15. Lee E, Lendas KA, Chow S. Disease relevant HLA class II alleles isolated by genotypic, haplotypic, and sequence analysis in North American Caucasians with pemphigus vulgaris. *Hum Immunol* 2005 Dec;66(12):1213—22.
16. Глухенький Б.Т., Грандо С.А. Иммунозависимые дерматозы: экзема, атопический дерматит, истинная пузырчатка, пемфигоиды. Киев: «Здоровья» 1990.
17. Loiseau P, Lecleach L, Prost C, Lepage V, Busson M, Bastuji-Garin S, Roujeau JC, Charron D. HLA class II polymorphism contributes to specify desmoglein derived peptides in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Tissue Antigens* 1999 Oct;54(4):333—40.
18. Yamamoto T, Ikeda K, Sasaoka S et al. Human leukocyte antigen genotypes and antibody profiles associated with familial pemphigus in Japanese. *J Dermatol* 2011 Jul;38(7):711—6.
19. Capon F, Bharkhada J, Cochran NE et al. Evidence of an association between desmoglein 3 haplotypes and pemphigus vulgaris. *J Autoimmun* 2005 Sep;25(2):121—5.
20. Martel P, Gilbert D, Drouot L et al. A polymorphic variant of the gene coding desmoglein 1, the target autoantigen of pemphigus foliaceus, is associated with the disease. *Genes Immun* 2001 Feb;2(1):41—3.
21. Ayed MB, Martel P, Zitouni M et al. Tunisian endemic pemphigus foliaceus is associated with desmoglein 1 gene polymorphism. *Genes and Immunity* 2002; 3: 378—379.
22. Petzl-Erler ML, Malheiros D. Pemphigus foliaceus and desmoglein 1 gene polymorphism: is there any relationship? *J Dermatol* 2005 Mar;32(3):186—8.
23. Eberhard Y, Burgos E, Gagliardi J et al. Cytokine polymorphisms in patients with pemphigus. *Cytokine* 2004 Dec 21;28(6):233—41.
24. Torzecka J. D., Narbutt J., Sysa-Jedrzejowska A. et al. Tumour necrosis factor- α polymorphism as one of the complex inherited factors in pemphigus. *Mediators of Inflammation* 2003 October; 12 (5): 303—307.
25. Pereira NF, Hansen JA, Lin MT Cytokine gene polymorphisms in endemic pemphigus foliaceus: a possible role for IL6 variants. *Arch Dermatol* 2004 Jun;140(6):723—7.
26. Javor J, Chmurova N, Parnicka Z et al. TNF-alpha and IL-10 gene polymorphisms show a weak association with pemphigus vulgaris in the Slovak population. *Genes Immun* 2009 Sep;10(6):547—58.
27. Sarig O., Bercovici S., Zoller L. et al. Population-Specific Association between a Polymorphic Variant in ST18, Encoding a Pro-Apoptotic Molecule, and Pemphigus Vulgaris. *J Invest Dermatol* 2012 Mar 22. doi: 10.1038/jid.2012.46. [Epub ahead of print].
28. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ и др. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med* 1982 May 20;306(20):1189—96.
29. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991 Nov 29;67(5):869—77.
30. Udey MC, Stanley JR. Pemphigus—diseases of antidesmosomal autoimmunity. *JAMA* 1999 Aug 11;282(6):572—6.
31. Amagai M, Nishikawa T, Nousari HC et al. Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice. *J Clin Invest* 1998 Aug 15;102(4):775—82.
32. Ding X, Diaz LA, Fairley JA et al. The anti-desmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris sera are pathogenic. *J Invest Dermatol* 1999 May;112(5):739—43.
33. Vu TN, Lee TX, Ndoye A et al. The pathophysiological significance of nondesmoglein targets of pemphigus autoimmunity. Development of antibodies against keratinocyte cholinergic receptors in patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol.* 1998 Aug;134(8):971—80.

34. Матушевская Е.В., Лысенко А.А., Свирищевская Е.В. Клинические особенности и иммунные механизмы патогенеза истинной пузырчатки. *Совр. пробл. дерматовенерол. иммунол. врач. косметол.* 2006; 1: 18—26.
35. Koch PJ, Mahoney MG, Ishikawa H et al. Targeted disruption of the pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) gene in mice causes loss of keratinocyte cell adhesion with a phenotype similar to pemphigus vulgaris. *J Cell Biol* 1997 Jun 2;137(5):1091—102.
36. Лысенко А.А., Коцарева О.Д., Матушевская Е.В. и др. Роль эндотелиального барьера в патогенезе pemphigus vulgaris. *Мед. иммунол.* 2006; 8: 2—3: 154.
37. Grando S.A. Pemphigus autoimmunity: Hypotheses and realities. *Autoimmunity* 2012 February; 45(1): 7—35.
38. Kalantari-Dehaghi M, Molina DM, Farhadieh M, et al. New targets of Pemphigus vulgaris antibodies identified by protein array technology. *Exp Dermatol* 2011;20:154—156.
39. Kalantari-Dehaghi M, Anhalt G, Camilleri M et al. Pemphigus vulgaris antibodies target PERP and several other keratinocyte membrane and mitochondrial proteins. *J Invest Dermatol* 2011;131(Suppl. 1):S11.
40. Ihrle RA, Marques MR, Nguyen BT et al. Perp is a p63-regulated gene essential for epithelial integrity. *Cell* 2005; 120:843—856.
41. Davies L, Gray D, Spiller D et al. P53 apoptosis mediator PERP: Localization, function and caspase activation in uveal melanoma. *J Cell Mol Med* 2009;13:1995—2007.
42. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D et al. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999 Feb;40(2 Pt 1):167—70.
43. Grando S.A., Bystryn J., Chernyavsky A.I. Apoptolysis: a novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis. *Exp Dermatol* 2009; 18: 764—770.
44. Brandsen R, Frusic-Zlotkin M, Lyubimov H et al. Circulating Pemphigus IgG in families of patients with Pemphigus: Comparison of indirect immunofluorescence, direct immunofluorescence, and immunoblotting. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:44—52.
45. Torzecka JD, Narbutt J, Sysa-Jedrzejowska A et al. Detection of Pemphigus autoantibodies by IIF and ELISA tests in patients with Pemphigus vulgaris and foliaceus and in healthy relatives. *Med Sci Monit* 2003;9:CR528—CR533.
46. Torzecka JD, Wozniak K, Kowalewski C et al. Circulating Pemphigus autoantibodies in healthy relatives of Pemphigus patients: Coincidental phenomenon with a risk of disease development? *Arch Dermatol Res* 2007;299:239—243.
47. Veldman C, Stauber A, Wassmuth R et al. Dichotomy of autoreactive Th1 and Th2 cell responses to desmoglein 3 in patients with Pemphigus vulgaris (PV) and healthy carriers of PV-associated HLA class II alleles. *J Immunol* 2003;170:635—642.
48. Hertl M, Amagai M, Sundaram H et al. Recognition of desmoglein 3 by autoreactive T cells in Pemphigus vulgaris patients and normals. *J Invest Dermatol* 1998;110:62—66.
49. Veldman CM, Gebhard KL, Uter W et al. T cell recognition of desmoglein 3 peptides in patients with Pemphigus vulgaris and healthy individuals. *J Immunol* 2004;172:3883—3892.
50. Ahmed AR, Mohimen A, Yunis EJ et al. Linkage of Pemphigus vulgaris antibody to the major histocompatibility complex in healthy relatives of patients. *J Exp Med* 1993;177:419—424.
51. Gebhard KL, Veldman CM, Wassmuth R et al. Ex vivo analysis of desmoglein 1-responsive T-helper (Th) 1 and Th2 cells in patients with Pemphigus foliaceus and healthy individuals. *Exp Dermatol* 2005;14: 586—592.
52. Sugiyama H, Matsue H, Nagasaka A et al. CD4⁺ CD25⁺ high regulatory T cells are markedly decreased in blood of patients with Pemphigus vulgaris. *Dermatology* 2007;214:210—220.
53. Arakawa M, Dainichi T, Yasumoto S et al. Th17 cells in Pemphigus vulgaris and Pemphigus foliaceus. *J Dermatol Sci* 2009;53:228—231.
54. Hertl M, Amagai M, Sundaram H et al. Recognition of desmoglein 3 by autoreactive T cells in Pemphigus vulgaris patients and normals. *J Invest Dermatol* 1998;110:62—66.
55. Grando SA, Glukhenky BT, Drannik GN et al. Autoreactive cytotoxic T lymphocytes, in Pemphigus and Pemphigoid. *Autoimmunity* 1989;3: 247—260.
56. Hata T, Nishifuji K, Shimoda K et al. Transgenic rescue of desmoglein 3 null mice with desmoglein 1 to develop a syngeneic mouse model for pemphigus vulgaris. *J Dermatol Sci* 2011 Jul;63(1):33—9.
57. Sandor F, Buc M. Toll-like receptors. III. Biological significance and impact for human medicine. *Folia Biol (Praha)* 2005;51(6):198—203. Review.
58. Tang X, Zhang X. Drug-induced pemphigus after six years of treatment with phenytoin and carbamazepine. *Int J Dermatol* 2012 Apr;51(4):485—6.
59. Feng S, Zhou W, Zhang J et al. Analysis of 6 cases of drug-induced pemphigus. *Eur J Dermatol.* 2011 Sep—Oct;21(5):696—9.
60. Bowman C, Delrieu O. Immunogenetics of drug-induced skin blistering disorders. Part II: synthesis. *Pharmacogenomics* 2009 May;10(5):779—816. Review.
61. Nagao K, Tanikawa A, Yamamoto N et al. Decline of anti-desmoglein 1 IgG ELISA scores by withdrawal of D-penicillamine in drug-induced pemphigus foliaceus. *Clin Exp Dermatol* 2005 Jan;30(1):43—5.
62. Sebaratnam DF, Martin LK, Rubin AI, et al. Reversible relapse of pemphigus foliaceus triggered by topical imiquimod suggests that Toll-like receptor 7 inhibitors may be useful treatments for pemphigus. *Clin Exp Dermatol* 2011 Jan;36(1):91—3.
63. Bauza A, Del Pozo LJ, Saus C et al. Pemphigus-like lesions induced by imiquimod. *Clin Exp Dermatol* 2009 Jul;34(5):e60—2.
64. Lo Schiavo A, Sangiuliano S, Puca RV et al. Contact pemphigus: a side-effect of imiquimod therapy. *Int J Dermatol* 2008 Jul;47(7):765—7.
65. Mashiah J, Brenner S. Possible mechanisms in the induction of pemphigus foliaceus by topical imiquimod treatment. *Arch Dermatol* 2005 Jul;141(7):908—9; author reply 909.
66. Lin R, Ladd DJ Jr, Powell DJ et al. Localized pemphigus foliaceus induced by topical imiquimod treatment. *Arch Dermatol* 2004 Jul;140(7):889—90.
67. Campagne G, Roca M, Martínez A. Successful treatment of a high-grade intraepithelial neoplasia with imiquimod, with vulvar pemphigus as a side effect. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 Aug 15;109(2):224—7.
68. Meyer-Bahlburg A., Rawlings D.J. B cell autonomous TLR signaling and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 7 (2008) 313—316.