https://doi.org/10.17116/patol2019810113

Ультраструктура эпидермоцитов при истинной акантолитической пузырчатке

С.Г. ЛЫКОВА, И.О. МАРИНКИН, О.Б. НЕМЧАНИНОВА, Т.Б. РЕШЕТНИКОВА, В.В. ОМИГОВ, С.В. АЙДАГУЛОВА

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Цель исследования — изучить ультраструктуру эпидермоцитов в биоптатах кожи с учетом современных данных о патоморфогенезе истинной акантолитической пузырчатки. **Материал и методы.** Биоптаты пораженной кожи 4 пациентов с *Pemphigus vulgaris* (смешанный мукозно-эпидермальный вариант) и 1 пациента с *P. foliaceus* в дебюте заболевания в отсутствие терапии исследованы с помощью световой микроскопии полутонких срезов и трансмиссионной электронной микроскопии. **Результаты.** Биоптаты кожи пациентов с пузырчаткой из очагов с положительным симптомом Никольского характеризовались акантолизом и расширенными межклеточными пространствами в базальном и шиповатом слоях эпидермиса в сочетании с гипоплазией и деструкцией десмосом. При изучении ультраструктуры эпидермоцитов обращала на себя внимание редукция органелл синтеза белка и митохондрий, обусловливающая снижение в цитоплазме перикариона и особенно в отростках количества тонофиламентов, участвующих в формировании десмосом. **Заключение.** Выраженная редукция количества и размеров десмосом при *P. vulgaris* и *P. foliaceus* начинается в базальном слое эпидермиса, однако акантолиз — супрабазально и в шиповатом слое соответственно. Универсальные проявления патологии элементов цитоскелета, участвующих в формировании десмосом, и их недовоспроизводство необходимо учитывать в концепции патогенеза истинной акантолитической пузырчатки.

Ключевые слова: истинная акантолитическая пузырчатка, биоптаты кожи, эпидермоциты, десмосомы, электронная микроскопия.

Ultrastructure of epidermocytes in true pemphigus acantholysis

S.G. LYKOVA, I.O. MARINKIN, O.B. NEMCHANINOVA, T.B. RESHETNIKOVA, V.V. OMIGOV, S.V. AIDAGULOVA

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia

Objective — to investigate the ultrastructure of epidermocytes in skin biopsy specimens, by taking into account an update on the pathomorphogenesis of true pemphigus acantholysis. **Material and methods.** Affected skin biopsy specimens from 4 patients with *Pemphigus vulgaris* (a mixed mucosal-epidermal variant) and from 1 patient with *P. foliaceus* at the onset of the disease in the absence of therapy were examined by light microscopy of semifine sections and by transmission electron microscopy. **Results.** Skin biopsy specimens from pemphigus patients from the foci with a positive Nikolsky's sign were characterized by acantholysis and dilated intercellular spaces in the basal and spinous layers of the epidermis in combination with desmosomal hypoplasia and destruction. The reduction in the organelles of mitochondrial protein synthesis, which causes a decrease in the cytoplasm of the perikaryon and especially in the processes of a number of tonofilaments involved in the formation of desmosomes engaged our attention when studying the ultrastructure of epidermocytes. **Conclusion.** A marked reduction in the number and size of desmosomes in *P. vulgaris* and *P. foliaceus* starts in the basal layer of the epidermis; however, acanthosis occurs in the suprabasal and spinous layers, respectively. The universal manifestations of pathology of cytoskeletal elements involved in the formation of desmosomes, as well as their underproduction must be considered in the concept of the pathogenesis of true pemphigus acantholysis.

Keywords: true pemphigus acantholysis, skin biopsy specimens, epidermocytes, desmosomes, electron microscopy.

Истинная акантолитическая пузырчатка (или пузырчатка обыкновенная — *Pemphigus vulgaris*) — хроническое везикулобуллезное заболевание с поражением кожи и слизистых оболочек из группы более 20 аутоиммунных пузырных (буллезные) дерматозов — подгрупп *Pemphigus* и *Bullous pemphigoid* [1]. Аутоиммунные буллезные дерматозы встречаются у менее 1% пациентов с дерматопатологией, однако являются наиболее опасными для жизни заболеваниями. W. Lever [2] первым предложил не объединять указанные подгруппы буллезных дерматозов; позднее было установлено, что в многослойном плоском эпителии при заболеваниях из подгруппы *Pemphigoid* аутоантитела направлены против компонентов гемидесмосом, тогда как патологические процессы *Pemphigus* характеризуются наличием аутоантител к белкам десмосом [3].

В зависимости от уровня расщепления эпидермиса и формирования пузырей *Pemphigus* делят на две основные формы: глубокие, к которым относят *P. vulgaris* (и ее вари-

© Коллектив авторов, 2019

Айдагулова Светлана Владимировна (Svetlana Aidagulova Researcher ID: H-4573-2013) — д-р биол. наук, проф., зав. лаб. клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции Центральной научно-исследовательской лаборатории; e-mail: s.aydagulova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7124-1969

ант *P. vegetans* — пузырчатку вегетирующую) и поверхностные, например *P. foliaceus* (пузырчатку листовидную). Имеется также несколько более редких форм, в том числе пузырчатка себорейная (или эритематозная) и др. [4].

Наиболее распространенной формой истинной акантолитической пузырчатки является *P. vulgaris* с патогномоничными акантолитическими клетками в свежих пузырях; эта форма включает вариант с преимущественным поражением слизистых оболочек (доминирующая мукозная *P. vulgaris*) и смешанный мукозно-эпидермальный вариант.

Патогенез пузырчатки. Аутоантитела направлены против трансмембранных гликопротеинов — десмоглеина-1 (Dsg1) и/или десмоглеина-3 (Dsg3), которые являются членами семейства молекул клеточной адгезии, а именно кальцийзависимыми гомодимерными кадгеринами; в норме они образуют трансадгезионный интерфейс между цитоплазматическими выростами и латеральными плазмолеммами эпителиоцитов. На ультраструктурном уровне десмоглеины формируют центральную осмиофильную зону в специализированных межклеточных контактах типа десмосом и в *macula adherens* промежуточных контактов.

Мукозная доминантная форма *P. vulgaris* характеризуется пузырями на слизистых оболочках и аутоантителами против Dsg3; при этом у пациентов с сочетанными поражениями слизистых оболочек и кожи циркулируют аутоантитела к обоим десмоглеинам –1 и 3.

Существует оригинальная гипотеза [5], объясняющая преимущественное поражение кожных покровов или слизистых оболочек при различных формах *Pemphigus*. Согласно этой гипотезе, Dsg1 и Dsg3 могут взаимозаменять (или компенсировать) друг друга и предотвращать акантолиз при таргетировании аутоантителами любой из молекул десмоглеинов. Так, Dsg1 экспрессируется во всей толще эпидермиса, однако более интенсивно в верхних слоях, тогда как Dsg3 тяготеет к базальному и отчасти шиповатому слоям. Поэтому аутоантитела к Dsg1 индуцируют расслоения в поверхностных слоях эпидермиса, поскольку в этой зоне содержания Dsg3 недостаточно для компенсации заблокированного Dsg1. В результате при *P. foliaceus* (листовидной пузырчатке) поражается только кожа.

В слизистых оболочках полости рта и гениталий Dsg3 экспрессируется во всех слоях многослойного плоского эпителия, при этом Dsg1 — только в поверхностных. Аутоантитела к Dsg3 обусловливают поражение глубоких слоев слизистой оболочки, поскольку в этой зоне Dsg1 практически отсутствует и не компенсирует блокировку Dsg3. Результат — доминирующий мукозный вариант *P. vulgaris*, при котором кожа остается непораженной, так как Dsg1 локализуется глубоко в эпидермисе и компенсирует заблокированный аутоантителами Dsg3.

В тех случаях, когда оба десмоглеина (Dsg1 и Dsg3) таргетированы аутоантителами, компенсационный механизм не работает. По мере диффузии IgG это приводит к супрабазальной дезинтеграции многослойного эпителия, поскольку организация десмосом нарушается как в коже, так и в слизистых оболочках. В результате манифестирует сочетанная форма поражения и слизистых оболочек с эпителием кожного типа, и самих кожных покровов [5].

Эта элегантная теория взаимодействия аутоантител с десмоглеинами вполне самодостаточна и применима к большинству случаев пузырчатки, тем не менее имеются наблюдения почти с 20 различными аутоантителами, которые не укладываются в эту теорию, но коррелируют с клиническими особенностями дерматоза [1].

Кроме того, механизм IgG-индукции акантолиза остается предметом дискуссий, предложено три теории: 1) пространственная (стерическая) блокировка, 2) нарушение молекулярных сигнальных каскадов в клетках и 3) препятствие сборки десмосом в сочетании с их диссоциацией. Первая теория заключается в том, что возможна прямая интерференция IgG с аминоконцевым внеклеточным доменом десмоглеинов, что может приводить к полному расщеплению десмосом. Вторая теория сосредоточена на роли сложных взаимодействий между протеинкиназой p38 (p38MAPK), RhoA, протеинкиназой C, рецептором эпидермального фактора роста (EGFR), плакоглобином и c-Myc [6]. Третья теория IgG-индукции акантолиза предполагает два пути: первый — IgG приводит к редукции несвязанного Dsg3 путем эндоцитоза и уменьшению сборки десмосом, второй — IgG блокирует уже встроенный в десмосому Dsg3, что приводит к разрушению сформированных десмосом и возможной интернализации Dsg3 в эндосомы.

Таким образом, в основе патогенеза *Pemphigus* — ослабление специализированных межклеточных контактов в многослойном эпителии кожного типа как производного эктодермы, который является основой эпидермиса и выстилает слизистые оболочки полости рта и гениталий.

Диагностика пузырчатки. Доказана важность как можно более ранней диагностики и лечения пузырчатки, при этом хороший ответ на лечение признан лучшим прогнозом для пациента [7, 8]. Кроме того, для определения прогноза и выбора лечения заболевания важна дифференциальная диагностика между различными формами дерматоза.

Диагноз подтверждают с помощью гистологического (тотального) и цитологического (отпечаток свежего пузыря) исследования. Кроме того, все формы *Pemphigus* характеризуются наличием эпидермальных и циркулирующих антител к поверхностным антигенам эпителиоцитов. Методом прямой иммунофлюоресценции (ИФЛ) в очагах поражения и прилегающем к ним эпидермисе выявляют локализованные в межклеточных пространствах IgG, а также IgM и IgA с или без C3-компонента комплемента [9].

Роль количественного содержания аутоантител как предикторов течения болезни неоднозначна. Например, более высокий уровень аутоантител против Dsg1 (100 ед/мл) прямо коррелировал с плохим прогнозом при однофакторном статистическом анализе; однако после корректировки с учетом возраста пациентов достоверность показателей была резко снижена [10].

По данным ретроспективного анализа гистопатологических данных и ИФЛ биоптатов кожи 81 пациента с аутоиммунными пузырными дерматозами [11], сделан вывод о том, что метод прямой ИФЛ высокоинформативен при сомнительных клинических и гистопатологических данных в случаях *P. vulgaris* и *P. herpetiformis*, но низкоинформативен при *P. vegetans*, *P. foliaceus* и *P. erythematosus*. Кроме того, количественные показатели титра аутоантител не коррелируют с тяжестью клинического течения пузырчатки, ответом на терапию и прогнозом заболевания [12]. Поэтому большинство исследователей и дерматологов в оценке результатов лечения по-прежнему используют только клинический осмотр [1].

Для повышения его эффективности предложена неинвазивная диагностика с помощью отражательной конфокальной микроскопии и оптической когерентной томографии, в том числе на визуально не пораженных участках ко-

жи на расстоянии от везикул 1—2 и 2—3 см [13]. Первый метод позволяет выявлять субэпидермальные и интраэпидермальные пузыри за счет высокого разрешения у 75 и 50% пациентов с *Pemphigoid* и *Pemphigus* соответственно; второй метод — за счет глубины проникновения во всех случаях. При этом в 62,5% случаев *Pemphigus* отражательная конфокальная микроскопия помогает выявлять акантолитические клетки [13]. По-видимому, эти методы будут способствовать более точной диагностике пузырчатки, однако проблемы патогенеза и таргетной терапии по-прежнему не решены.

Цель исследования — изучить ультраструктуру эпидермоцитов в биоптатах кожи с учетом современных данных о патоморфогенезе истинной акантолитической пузырчатке.

Материал и методы

Дерматологический осмотр кожных покровов и слизистых оболочек полости рта, носа и гениталий у 9 пациентов (2 мужчины и 7 женщин в возрасте от 31 года до 56 лет) с *P. vulgaris* и 1 женщина с *P. foliaceus* в возрасте 45 лет. У всех пациентов имелись многочисленные пузыри и эрозивные поражения преимущественно на лице, спине и коже рук, у 4 пациентов выявлены эрозии в полости рта и у 2 женщин — во влагалище. Биопсии кожи были взяты при наличии положительного симптома Никольского под лидокаиновой анестезией из пограничной зоны поражения у 4 пациентов с мукозно-эпидермальной, или смешанной формой *P. vulgaris* и у 1 пациентки с *P. foliaceus*, не получавших системные кортикостероиды, с целью дифференциальной диагностики и при наличии информированного согласия пациентов.

Биоптаты фиксировали в охлажденном 4% параформальдегиде, приготовленном на фосфатном буфере Миллонига (pH 7,4) в течение 2 сут, постфиксировали в 1% тетроксиде осмия и после обезвоживания в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне заливали в смесь эпона и аралдита. Полутонкие срезы окрашивали 1% азуром II и изучали с помощью микроскопа Axio Scope.A1 с фотокамерой AxioCam MRc5 («C. Zeiss»); ультратонкие срезы контрастировали насыщенным спиртовым раствором уранилацетата и цитратом свинца по Рейнольдсу и исследовали с помощью электронного микроскопа JEM 100-S при ускоряющем напряжении 60 кВт.

Результаты

При гистопатологическом исследовании полутонких срезов биоптатов кожи с положительным симптомом Никольского при *P. vulgaris* смешанной формы **(рис. 1, а)** пузыри формировались над базальными эпидермоцитами, образно сравниваемыми с «надгробными камнями» из-за вытянутой формы, сохранения структуры гемидесмосом и непрерывного контакта с базальной мембраной. Акантолиз выявлен в 3 биоптатах кожи; при отсутствии акантолиза имелись мелкие фокусы супрабазальных расщелин со спонгиозом и тонким акантолизом, что подтверждало диагноз пузырчатки.

В отличие от наблюдений *P. vulgaris* при *P. foliaceus* **(см. рис. 1, б)** дезинтеграция эпидермоцитов с расщеплением эпидермиса выявлена на уровне шиповатого слоя, при этом расширения межклеточных пространств имелись между кератиноцитами всех слоев эпидермиса, за исключением рогового. При обеих формах пузырчатки полутонкие срезы позволяли визуализировать «остистость» плазмолемм эпидермоцитов из перифокальных акантолизу очагов, что свидетельствовало о расширении межклеточных пространств с одновременной атрофией эпителиоцитов. Кроме того, обращали на себя внимание эпидермоциты с повышенной плотностью цитоплазматического матрикса, по-видимому, трансформируемые в патогномоничные для пузырчатки акантолитические клетки. Их удалось обнаружить в полости формирующегося пузыря в одном наблюдении **(см. рис. 1, в)**.

При электронно-микроскопическом исследовании ультратонких срезов все биоптаты кожи характеризовались весьма расширенными межклеточными пространствами в эпидермисе, уменьшением числа десмосом, отсутствием их регулярности и гипоплазией в базальном и шиповатом слоях. Большинство десмосом выглядели частичными, т.е. были полностью «оторваны» от одной из соседних клеток **(рис. 2, а)**.

Расширение межклеточных пространств особенно выражено в перифокальных к очагам акантолиза участках. Десмосомы в них полуразрушены, плазмолеммы эпидермоцитов растянуты до предела. Несмотря на то что при двух формах дерматоза акантолиз развивался в разных слоях эпидермиса, и при *P. vulgaris* **(см. рис. 2, а)**, и при *P. foliaceus* **(см. рис. 2, б)** редукция специализированных межклеточных контактов имела место на уровне базального слоя.

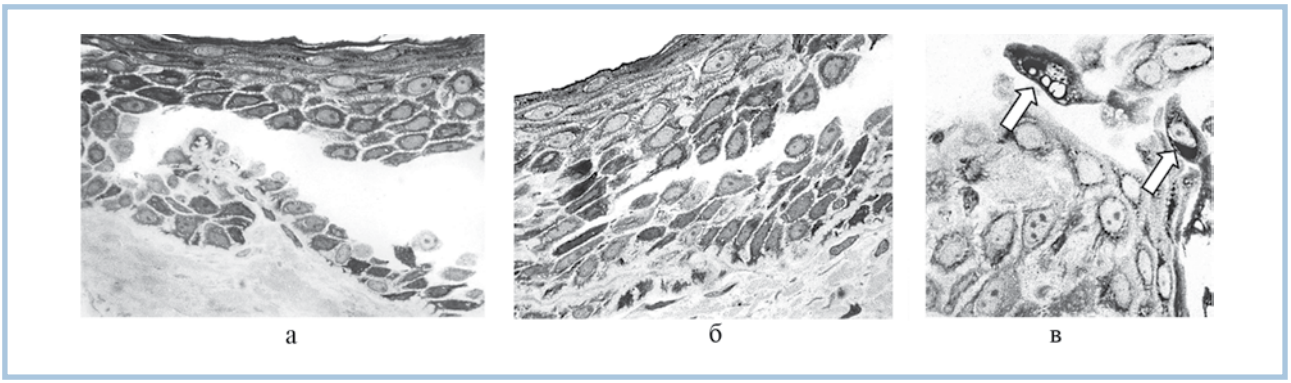


Рис. 1. **Биоптаты кожи плеча пациентов с *P. vulgaris* (а, в) и *P. foliaceus* (б). Полутонкие срезы, окраска азуром II.**

а — супрабазальный акантолиз, ×800; б — акантолиз в шиповатом слое, ×1000; в — гиперхромные акантолитические клетки в полости свежего пузыря (стрелки), ×1000.

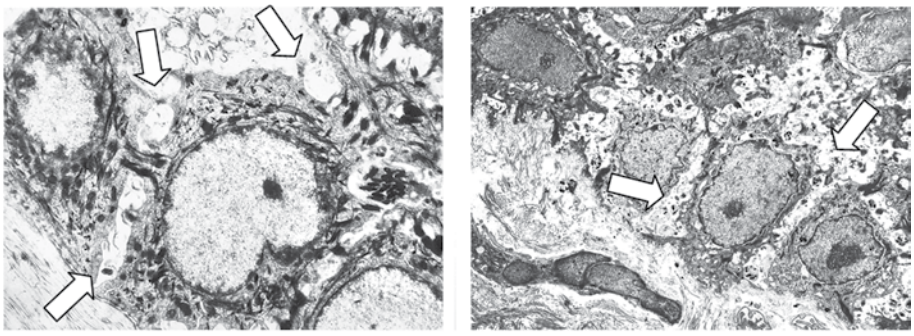


Рис. 2. **Биоптаты кожи плеча пациентов с *P. vulgaris* (а) и *P. foliaceus* (б). Гетерогенные эпидермоциты базального слоя с деструкцией десмосом (стрелки). Электронограммы.**

а — ×4000; б — ×2000.

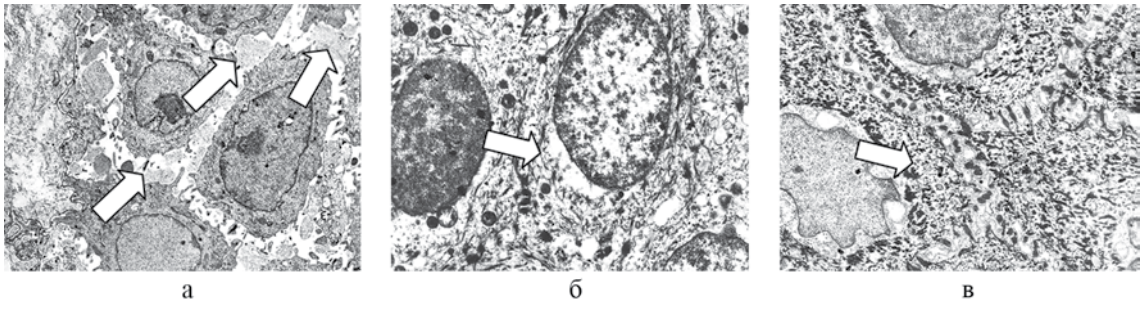


Рис. 3. **Биоптаты кожи спины пациентов с *P. vulgaris*. Полиморфизм ядер и цитоплазмы эпидермоцитов. Электронограммы.**

а — дезинтеграция базальных эпидермоцитов, скопления хлопьевидного субстрата в межклеточном матриксе (стрелки), ×2000; б, в — эпидермоциты шиповатого слоя с редукцией и фрагментацией тонофиламентов, ×4000.

Во всех биоптатах выявлялись базальные и шиповатые эпидермоциты, свойственные акантолизу, с мелкими десмосомами, с опустошением цитоплазмы и редукцией тонофиламентов, необходимых для формирования десмосом **(рис. 3, а)**. В межклеточном матриксе встречались фрагменты десмосомальных комплексов **(см. рис. 2, а)**, а также аморфный или тонкозернистый материал **(см. рис. 2, б и 3, а)**.

В большинстве эпителиоцитов базального и шиповатого слоев отмечены ультраструктурные признаки снижения биосинтетической активности: почти в половине ядер редукция или рексис ядрышка, в цитоплазме вакуолизация и уменьшение числа митохондрий и профилей цитоплазматической сети, что обусловливало парциальное опустошение цитоплазмы, преимущественно перинуклеарное **(см. рис. 3, б)**. Кроме того, обращало на себя внимание резкое уменьшение количества тонофиламентов, а при сохранении — их коагуляция и фрагментация и недостаточное участие в создании специализированных межклеточных контактов **(см. рис. 3, в)**.

Обсуждение

С помощью электронной микроскопии изучены ультраструктурные особенности ранних стадий акантолиза эпидермиса пациентов с мукозно-эпидермальной формой пузырчатки. Можно предположить, что начальным структурным маркером патоморфогенеза *P. vulgaris* является расширение межклеточных пространств между интактными десмосомами в базальном слое, вслед за ним или синхронно — редукция, или недовоспроизводство тонофиламентов, участвующих в формировании десмосомной бляшки. При *P. foliaceus* ультраструктурные изменения эпидермоцитов аналогичны, изменены клетки трех нижних слоев, однако акантолиз развивается в шиповатом слое.

Pemphigus vulgaris — хроническое аутоиммунное интраэпителиальное пузырное (буллезное) заболевание с поражением кожи и слизистых оболочек, характеризующееся циркуляцией IgG-аутоантител к десмосомным кадгеринам Dsg3 и Dsg1. Однако патогенез пузырной трансформации, индуцируемой аутоантителами, остается предметом дискуссий. Предполагают, что прямое стерическое ингибирование адгезивных функций десмоглеинов приводит к акантолизу кератиноцитов путем расщепления десмосом. Альтернативная гипотеза предполагает, что акантолиз есть результат сложных внутриклеточных сигнальных путей, запускаемых присоединением пемфигусных IgG к десмоглеинам.

Исследования 70-х годов прошлого века и более недавние работы [14] в качестве самых первых изменений эпи-

дермиса при пузырчатке указывали на расширение межклеточных пространств и растяжение десмосом без их видимой деструкции. Расширение межклеточных пространств как самое раннее событие акантолиза при пузырчатке согласуется с гипотезой, что аутоантитела разрушают трансадгезию путем стерического препятствия недесмосомальному Dsg3 [15]. Однако во всех ультраструктурных исследованиях не наблюдалось никаких ранних изменений в прикреплении десмосомных бляшек друг к другу. Также не обнаружена дезинтеграция десмосом на две части, что можно было ожидать в случае стерического затруднения адгезии десмоглеина в десмосомах. В отличие от этого, на наш взгляд, при пузырчатке дезинтеграция десмосом происходит за десмосомной бляшкой после того, как отсоединились кератиновые тонофиламенты.

Прогресс в области молекулярной биологии позволил идентифицировать все компоненты межклеточных контактов и обосновать десмоглеиновую концепцию патогенеза, однако это не привело к ожидаемым успехам в лечении, и при пузырчатке по-прежнему назначают системные кортикостероиды. Рекомендуют режимы лечения, включающие стероидные адъюванты, что позволяет снизить дозировку кортикостероидов. В большинстве случаев препараты применяют в течение 5—10 лет; однако имеются пациенты, которым необходимы как более короткие, так и более длинные курсы лечения. Сравнительно новым препаратом для лечения пузырчатки стал применяемый в гематологии ритуксимаб — химерное «человек—мышь» моноклональное антитело к CD20-антигену В-клеток (CD20 – мембранный белок, участвующий в их активации и пролиферации) [8]. Побочные эффекты при применении ритуксимаба могут быть значительными, но это сокращает общую продолжительность терапии.

В связи с относительной редкостью случаев *Pemphigus* рандомизированные контролируемые исследования немногочисленны, поэтому оценка эффективности того или иного лечения (типа препаратов и режимов их применения) затруднена. При этом своевременная диагностика и как можно более раннее начало лечения (до того, как заболевание становится слишком тяжелым, с большой площадью поражения) связаны с улучшенным прогнозом.

Первоначальное расширение межклеточных пространств в эпидермисе и документируемое электронномикроскопически отсутствие полудесмосом при позитивном симптоме Никольского свидетельствует против стерической теории акантолизиса при пузырчатке. Расщепления в цитоплазме эпидермоцитов, а не в самих десмосомных бляшках могут отражать ведущую роль запускаемого наружной сигнализацией внутриклеточного каскада, приводящего к ослаблению связей между компонентами бляшки и цитоскелетом. Сведения о манифестации пузырчатки с расширения межклеточных пространств в эпидермисе, таким образом, возвращают к первым работам об этой патологии, когда высказывалось мнение, что *Pemphigus* не является исключительно «десмосомной» болезнью [16]. Это согласуется и с нашими ультраструктурными и радиоавтографическими исследованиями пузырчатки, по ряду структурно-функциональных особенностей эпидермоцитов трактуемыми с позиций патоморфологии как тяжелый первично-дистрофический процесс [17, 18]. По-видимому, необходима индукция внутриклеточной регенерации, вероятно, с помощью разрабатываемой генной терапии [19]. Дистрофически-атрофический фенотип свойствен и другим тканям, например эндометрию при привычном невынашивании беременности [20].

Наши давние представления об атрофии эпидермиса при пузырчатке, доказанные с помощью радиоавтографии *in vitro* [17, 18], перекликаются с «теорией усадки базальных клеток» [21], поддерживаемой также в работе [16]: «все больше доказательств в поддержку гипотезы о том, что причина акантолиза при пузырчатке – дезинтеграция и «сморщивание» базальных эпидермоцитов».

Заключение

Редукция количества и размеров десмосом при *P. vulgaris* и *P. foliaceus* начинается в нижних слоях эпидермиса и распространяется в его верхние слои. Электронная микроскопия позволяет предположить нарушенную сборку десмосом, согласуется с компенсацией Dsg3 десмосом в нижних слоях при *P. foliaceus*. При этом уменьшение числа белоксинтезирующих органелл с недовоспроизводством элементов цитоскелета, участвующих в формировании десмосом, должно учитываться в концепции патогенеза истинной акантолитической пузырчатки.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С.Г.Л., С.В.А.

Сбор и обработка материала: О.Б.Н., И.О.М., Т.Б.Р., В.В.О.

Статистическая обработка: Т.Б.Р.

Написание текста: С.В.А.

Редактирование: С.Г.Л.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, Mimouni D, Borradori L, Feliciani C, Ioannides D, Joly P, Kowalewski C, Zambruno G, Zillikens D, Jonkman MF. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(3):405-414. https://doi.org/10.1111/jdv.12772
2. Lever WF. Pemphigus. *Medicine (Baltimore).* 1953;32(1):1-123.
3. Diercks GFH, Kluin PM. Basic principles of the immune system and autoimmunity. In: Jonkman MF, ed. *Autoimmune bullous diseases: text and review*. Springer. 2016;3-12. https://doi.org/10.1007/978-3-319-23754-1_1
4. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Махнева Н.В., Знаменская Л.Ф., Чикин В.В., Минеева А.А. Пузырчатка. В кн.: *Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология*-2015: *Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем*. М.: Деловой экспресс; 2016;504-521. [Kubanova AA, Kubanov AA, Makhne-

va NV, Znamenskaya LF, Chikin VV, Mineeva AA. Pemphigus. In: *Federal clinical recommendations. Dermato-venerology-2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections*. Moscow: Delovoi express; 2016:504-521. (In Russ.)].

5. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest*. 1999;103(4):461-468. https://doi.org/1010.1172/JCI5252
6. Li X, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T. Signalling pathways in pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol*. 2014;23(3):155-156. https://doi.org/10.1111/exd.12317
7. Robinson NA, Yeo JF, Lee YS, Aw DC. Oral pemphigus vulgaris: a case report and literature update. *Ann Acad Med Singapore*. 2004; 33(4,Suppl.):63-68.
8. Cholera M, Chainani-Wu N. Management of pemphigus vulgaris. *Adv Ther*. 2016;33(6):910-958. https://doi.org/10/1007/s12325-06-0343-49
9. Jonkman MF. JAMA dermatology patient page. Pemphigus. *JAMA Dermatol*. 2014;150(6):680. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.136
10. Baican A, Chiorean R, Leucuta DC, Baican C, Danescu S, Ciuce D, Sitaru C. Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;22(10):48. https://doi.org/10.1186/s13023-015-0263-4
11. Hrabovska Z, Jautova J, Hrabovsky V. A study of clinical, histopathological and direct immunofluorescence diagnosis in pemphigus group utility of direct immunofluorescence. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(4):243-249. https://doi.org/10.4149/BLL_2017_048
12. Cianchini G, Lupi F, Masini C, Corona R, Puddu P, De Pita` O. Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):617-622. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.11.007
13. Mandel VD, Cinotti E, Benati E, Labeille B, Ciardo S, Vaschieri C, Cambazard F, Perrot JL, Pellacani G. Reflectance confocal microscopy and optical coherence tomography for the diagnosis of bullous pemphigoid and pemphigus and surrounding sub-clinical lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;Jan 16. https://doi.org/10.1111/jdv.14795
14. Aoyama Y, Nagai M, Kitajima Y. Binding of pemphigus vulgaris IgG to antigens in desmosome core domains excludes immune complexes rather than directly splitting desmosomes. *Br J Dermatol*. 2010;162(5):1049-1055. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09672.x
15. Mao X, Choi EJ, Payne AS. Disruption of desmosome assembly by monovalent human pemphigus vulgaris monoclonal antibodies. *J Invest Dermatol*. 2009;129(4):908-918. https://doi.org/10.1038/jid.2008.339
16. Diercks GF, Pas HH, Jonkman MF. The ultrastructure of acantholysis in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):460-461. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08971.x
17. Непомнящих Г.И., Немчанинова (Лыкова) С.Г., Омигов В.В., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. Ультраструктурное и радиоавтографическое исследование кожи при акантолитической пузырчатке. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1988;105(3):369-373. [Nepomniashchikh GI, Nemchaninova (Lykova) SG, Omigov VV, Lushnikova EL, Nepomniashchikh LM. *Ultrastructural and autoradiographic investigation of the skin in acantholytic pemphigus. Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1988;105(3):369-373. https://doi.org/10.1007/BF00835774
18. Лыкова С.Г. *Морфогенез, клинические особенности и некоторые аспекты дифференциальной диагностики истинной акантолитической пузырчатки*. Новосибирск: Изд-во Сибирского отделения РАН; 1996. [Lykova SG. *Morphogenesis, clinical features and some aspects of differential diagnostics of acantholytic pemphigus*. Novosibirsk: Izdatel'stvo Sibirskogo otdeleniya RAN; 1996. (In Russ.)].
19. Hirsch T, Rothoeft T, Teig N, Bauer JW, Pellegrini G, De Rosa L, Scaglione D, Reichelt J, Klausegger A, Kneisz D, Romano O, Secone Seconetti A, Contin R, Enzo E, Jurman I, Carulli S, Jacobsen F, Luecke T, Lehnhardt M, Fischer M, Kueckelhaus M, Quaglino D, Morgante M, Bicciato S, Bondanza S, De Luca M. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature*. 2017;551(7680):327-332. https://doi.org/10.1038/nature24487
20. Маринкин И.О., Непомнящих Д.Л., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Семченко Т.О., Айдагулова С.В. Ультраструктурное исследование рецептивности эндометрия в условиях предгравидарной подготовки при привычном невынашивании беременности. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2014;34(2):29-33. [Marinkin IO, Nepomnyashchikh DL, Kuleshov VM, Ilizarova NA, Semchenko TO, Aidagulova SV. Ultrastructural study of endometrial receptivity under pregravidal treatment of women with habitual miscarriage of pregnancy. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2014;34(2):29-33. (In Russ.)].
21. Bystryn JC, Grando SA. A novel explanation for acantholysis in pemphigus vulgaris: the basal cell shrinkage hypothesis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3):513-516. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.12.003

Поступила 25.06.18