



Экспериментальное моделирование пузырчатки

А.А. Кубанов^{1,2}, Т.В. Абрамова², П.А. Калинина²

¹ – ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Москва

² – ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

Контактная информация: к.м.н., доц. Абрамова Татьяна Валерьевна, тел.: 8(495)964-11-52; e-mail: abtava@mail.ru

В статье представлен обзор литературы по экспериментальному моделированию пузырчатки – тяжелого аутоиммунного буллезного дерматоза, характеризующегося образованием пузырей и эрозий на коже и/или слизистых оболочках. Описаны модели, создаваемые *in vitro* (модели с использованием культур кератиноцитов, органных культур кожи человека), и *in vivo*, на лабораторных животных (модели с пассивным переносом антител, модели с переносом аутореактивных лимфоцитов, трансгенные модели, иммунизированные модели), воспроизводящие клинические, гистологические и иммунологические признаки пузырчатки. Создание экспериментальных моделей необходимо для изучения патогенеза пузырчатки и разработки методов терапевтического воздействия.

Ключевые слова: пузырчатка, антитела, лабораторные животные, кератиноциты, пузыри, кожа.

Введение

Пузырчатка – тяжелый, потенциально летальный аутоиммунный буллезный дерматоз, характеризующийся образованием пузырей и эрозий на коже и/или слизистых оболочках.

Определяющую роль в патогенезе пузырчатки играют антитела к структурным белкам десмосом, обеспечивающим межклеточную адгезию клеток эпидермиса: десмоглеину 1 типа (*Dsg1*) и десмоглеину 3 типа (*Dsg3*), которые представляют собой гликопротеины с молекулярной массой, соответственно, 130 кДа и 160 кДа [2]. Особенностью аутоантител при пузырчатке является

их способность активировать систему комплемента, в результате чего антитела оказывают прямое цитотоксическое воздействие на клетки эпидермиса и способствуют развитию акантолиза [11]. Описано развитие вульгарной пузырчатки у новорожденного, рожденного от матери, больной пузырчаткой, что объясняется проницаемостью плаценты для пемфигусных IgG [20]. Механизмы развития акантолиза при пузырчатке до сих пор остаются до конца не выясненными.

Значительный вклад в изучение патогенеза буллезных дерматозов внесли исследования, основанные на эксперимен-

тальном моделировании заболевания *in vitro* (культуры кератиноцитов, органические культуры кожи человека) и *in vivo*, на лабораторных животных (модели с пассивным переносом антител, модели с активным иммунитетом, к которым относятся модели с переносом аутореактивных лимфоцитов, трансгенные модели, иммунизированные модели), воспроизводящие клинические, гистологические и иммунологические признаки пузырчатки.

Моделирование пузырчатки *in vitro*

Для моделирования пузырчатки используют клеточные линии нормальных человеческих эпидермальных кератиноцитов (*NHEK, normal human epidermal keratinocytes*), клеточные линии сквамозно-клеточной карциномы (*SCC, squamous cell carcinoma*), иммортализованные линии человеческих кератиноцитов (*HaCaT, cultured human keratinocytes*) [16, 32].

Клеточная линия *NHEK* имеет ограничения при моделировании пузырчатки, т.к. данные клетки не синтезируют *Dsg1* в достаточном количестве.

Клетки *HaCaT* и *SCC*, которые экспрессируют *Dsg1* в монослоях, считаются более подходящей моделью [24]. Однако, несмотря на определенные недостатки, наиболее значительный вклад в изучение механизмов акантолиза при пузырчатке внесли модели, основанные на использовании и изучении культур кератиноцитов [32].

Культуры кератиноцитов традиционно используются в виде монослоя клеток, пролиферирующих в среде с низким содержанием кальция; уровень кальция в среде при этом имеет опре-

деляющее значение для формирования монослоя клеток в культуре. Показано, что в среде, обедненной кальцием, кератиноциты не формируют десмосом, а также не экспрессируют *Dsg1* [6, 10]. При высоком уровне кальция клетки в процессе развития начинают дифференцироваться и формировать десмосомы с образованием нескольких слоев клеток, что затрудняет изучение процессов акантолиза в культуре [13].

Органные культуры кожи человека

Одними из первых, кому удалось успешно воспроизвести акантолиз *in vitro* на модели органной культуры кератиноцитов человека, были В. Michel и С.С. Ко (1977). Авторы поместили эксплант человеческой кожи (на оберточной бумаге для оптических стекол) на поверхность жидкости, содержащей сыворотку крови больных пузырчаткой. С помощью метода прямой иммунофлуоресценции было показано, что аутоантитела против десмоглеинов накапливались в межклеточном пространстве эпидермиса [21]. Впоследствии данный эксперимент был воспроизведен рядом исследовательских групп [9, 15, 22, 28].

С.Н. Ну и соавт. [12] наблюдали супрабазальный акантолиз в органной культуре нормальных человеческих клеток кожи в присутствии специфических IgG, образующихся при пузырчатке. Уже через 12 ч после начала эксперимента с помощью электронного микроскопа исследователи наблюдали появление межклеточного пространства, а также разрушение межклеточного вещества в участках, свободных от десмосом. Через 24-48 ч происходило сокращение тонофиламентов, их концентрирование

вокруг ядра, потеря десмосомальных контактов. Через 72 ч в супрабазальных участках появлялись изолированные клетки, при этом базальные клетки с интактными полудесмосомами оставались на поверхности базальной мембраны. Структурный анализ культуры клеток показал, что изменения в данной модели соответствуют изменениям, происходящим *in vivo* в коже больных пузырчаткой.

Моделирование пузырчатки на органных культурах кератиноцитов внесло значительный вклад в изучение механизмов акантолиза, а также использовалось при тестировании лекарственных препаратов, применяемых для лечения пузырчатки. Так, на органной модели кератиноцитов была исследована эффективность гидрокортизона, дапсона, 6-меркаптопурина, метилпреднизолона, ингибиторов протеаз в подавлении процесса акантолиза [14, 15, 26, 29].

Преимущество данного вида моделирования пузырчатки заключается в использовании образцов человеческой кожи, сохраняющих архитектуру слоев эпидермиса. При этом специфичные для каждого слоя морфологические изменения или локализация белков могут быть изучены с помощью методов световой или электронной микроскопии, а также с использованием реакции иммунофлуоресценции. Тем не менее, экспланты кожи являются менее подходящим материалом для изучения молекулярных сигнальных путей, чем культуры клеток, т.к. в экспланте клетки сохраняют все слои эпидермиса, в связи с чем диффузия IgG к ним в ходе эксперимента происходит неравномерно и требует более длительного времени [32].

Использование для моделирования пузырчатки органных культур керати-

ноцитов человека было популярно в 1980-х гг. В последние годы эти модели применяются редко, чаще в сочетании с другими экспериментальными моделями [7, 28, 31].

Моделирование пузырчатки на экспериментальных животных

В настоящее время применяется два основных вида моделей буллезных дерматозов на экспериментальных животных: а) модели с пассивным переносом антител; б) модели с активным иммунитетом, в т.ч. модели с переносом аутореактивных лимфоцитов, трансгенные модели, иммунизированные модели [5].

Модели с пассивным переносом антител

Дальнейшие попытки улучшить модели пузырчатки привели к воспроизведению акантолиза на неонатальных мышах.

Anhalt и соавт. [4] был проведен эксперимент по моделированию пузырчатки на новорожденных мышах. В ходе эксперимента новорожденным мышам линии BALB/c вводили фракцию IgG, полученную от больных пузырчаткой, в дозе 1,5-16 мг/г массы тела в день. При этом у 39-ти из 55-ти мышей наблюдалось появление на коже и слизистых оболочках эрозий и язв. В ходе эксперимента была выявлена прямая зависимость между титрами антител к *Dsg3* и *Dsg1* в сыворотке больных и тяжестью клинических проявлений пузырчатки у мышей. После прекращения введения IgG отмечалась эпителизация эрозий.

В 1985 г. Y. Takahashi и соавт. [30] неоднократно вводили новорожденным лабораторным мышам пемфигусные IgG с последующим исследованием сыворотки крови и биоптатов кожи. Биоло-

гические образцы крови и кожи были изучены с использованием реакции иммунофлуоресценции, электронной и иммуноэлектронной микроскопии. Уже через 1 ч после введения IgG, полученных от больных пузырчаткой, в сыворотке крови мышей методом иммуноферментного анализа было зафиксировано повышение уровня содержания антител к *Dsg3*; при гистологическом исследовании биоптатов кожи зафиксировано появление акантолитических щелей и полостей. Полная дезорганизация десмосом наблюдалась через 12-18 ч. Это исследование продемонстрировало, что ранние иммунологические и ультраструктурные изменения, которые типичны для вульгарной пузырчатки у человека, могут быть успешно воспроизведены у лабораторных мышей.

Существуют определенные различия при использовании в моделировании пузырчатки с пассивным переносом антител у новорожденных и взрослых мышей. Для динамического наблюдения долговременных эффектов действия антител или оценки эффективности различных терапевтических методов более подходящими считаются новорожденные животные. Однако кожа взрослых животных имеет ряд существенных отличий от кожи новорожденных мышей (морфогенез кожи и ее придатков у мышей считается незавершенным до 15-го дня жизни), поэтому результаты экспериментов, проведенные на неонатальных мышах, не могут быть прямо экстраполированы на взрослых людей [25]. К тому же, функция нейтрофилов у новорожденных и взрослых мышей отличается [18, 19].

Результаты экспериментов с пассивным переносом антител от больного

человека лабораторным животным с использованием взрослых мышей считаются более достоверными, т.к. пузырчаткой болеют преимущественно люди зрелого и пожилого возраста. В то же время, для развития пузырчатки у взрослых лабораторных животных требуется значительно большее количество специфических антител, чем при работе с новорожденными особями [5].

К. Schulze и соавт. изучали целесообразность использования взрослых лабораторных мышей для моделирования вульгарной пузырчатки. Данная группа исследователей обосновала свой выбор взрослых мышей тем, что у новорожденных мышей недоразвиты придатки кожи, включая волосяные фолликулы, а также ниши стволовых клеток. Авторы осуществляли пассивный трансфер моноклональных мышинных антител против *Dsg3* AK23 8-недельным мышам линии C57Bl/6J, волосяные фолликулы которых находились в синхронизированной пролонгированной фазе телогена. Через 2 ч после введения антител наблюдалось расширение межклеточных промежутков между десмосомами, активация рецепторов эпидермального фактора роста, а также увеличение экспрессии гена *Myc*. Это сопровождалось снижением содержания *Dsg3* в десмосомах, образованием пузырей на слизистых оболочках и в области скопления волосяных фолликулов, что типично для больных вульгарной пузырчаткой. По данным К. Schulze и соавт., взрослые мыши, которым был проведен пассивный перенос антител, являются достоверной моделью для изучения первичных изменений в эпидермисе, волосяных фолликулах и нишах стволовых клеток у взрослых людей, страдающих

пузырчаткой, а также для оценки эффективности различных методов терапии [27].

В 1989 г. С.А. Грандо и соавт. были проведены опыты по индуцированию проявлений пузырчатки у аллогенных и ксеногенных животных. Белок, полученный от сывороток ушей обыкновенных, находящихся в начальной стадии линьки, вводили дробно в течение суток подкожно до общей дозы 24 мг/г массы тела пяти ушам, находящимся вне фазы линьки, а также 12-ти новорожденным мышам линии BALB/c. При иммуногистохимическом и морфологическом изучении аутопсийного материала лабораторных животных были обнаружены выраженные изменения. У змей на мембранах кератиноцитов в верхних слоях эпидермиса выявлялись щели и микрополости, у мышей наблюдалось более интенсивное, чем исходное, люминесцентное окрашивание межклеточных промежутков кератиноцитов всего мальпигиева слоя эпидермиса; в ростковом слое – вакуольная дегенерация эпидермоцитов [1].

Несколько позже S.A. Grando и соавт. [8] получили экспериментальную модель пузырчатки на морских свинках. Животным вводили IgG, полученные от больных пузырчаткой, а также содержимое пузырей, в которых определялись атипичные моноклеары. Интраперитонеальное введение иммуноглобулинов вызывало дистрофию эпидермиса у экспериментальных животных, а подкожное введение содержимого пузырей животным – баллонную дистрофию. При морфологическом исследовании аутопсийного материала (кожи) морских свинок наблюдались: акантолиз, интра-эпидермальные пузыри, при иммуноф-

лоресцентном исследовании – фиксация IgG в межклеточных промежутках шповатого слоя эпидермиса.

Модели с использованием человеческой кожи, пересаженной лабораторным животным

На примере данной модели возможно изучение акантолиза на образце человеческой кожи, однако с рядом преимуществ, которые дает «мышинная» модель. Перенос участков человеческой кожи лабораторным животным (мышам) обеспечивает введение в экспериментальную модель человеческих аутоантигенов. На данный момент опыт использования указанной модели ограничен. Так, при пересаживании образцов кожи здоровых добровольцев на спину иммунодефицитным мышам линии SCID (severe combined immunodeficiency) и последующей внутрикожной инъекции в имплант IgG, полученных от больных пузырчаткой, у мышей наблюдалась умеренная эритема. У животных, получивших инъекции анти-*Dsg1* иммуноглобулинов, гистологически определялся акантолиз и пузыри в шиповатом слое или под роговым слоем эпидермиса. На имплантах животных, получивших инъекции анти-*Dsg3* иммуноглобулинов, наблюдались акантолитические щели над базальным слоем эпидермиса. По мнению некоторых авторов [32, 33], данная модель является многообещающей для изучения механизма акантолиза при пузырчатке.

Модели с активным иммунитетом

Для получения модели пузырчатки с развитием активного иммунитета у лабораторных животных вызывается продукция аутоантител к определенным антигенам. Экспериментальные модели с активным иммунитетом позволя-

ют выявить клетки иммунной системы, опосредующие аутоиммунный ответ к различным структурным компонентам кожи и определить их роль в развитии акантолиза. Путем добавления или удаления определенных субпопуляций клеток возможно изучение эффекта различных типов клеток на механизмы аутореактивности и толерантности. Таким образом, модели с развитием активного иммунитета дают также возможность разработки методов терапии, основанных на стимуляции или ингибировании определенных клеток [5].

Модели с переносом аутореактивных лимфоцитов

Механизмы развития потери толерантности к собственным антигенам были изучены при переносе лабораторным животным аутореактивных лимфоцитов, культивированных в нокаутных мышцах. В 2000 г. группа исследователей во главе с М. Amagai, используя нокаутных по *Dsg3* гену мышей, разработала модель заболевания *in vivo*. *Dsg3*^{-/-} мыши были иммунизированы рекомбинантным *Dsg3* для получения антител к *Dsg3*, взаимодействующих с аутоантигеном. Пересадка спленоцитов от иммунизированных мышей к иммунодефицитным *Rag2*^{-/-} мышам, имевшим *Dsg3*, приводила к развитию заболевания у последних [3].

Трансгенные модели

В 1997 г. была получена линия трансгенных мышей, не имеющих *Dsg3*. С их помощью было продемонстрировано, что *Dsg3* играет важную роль в межклеточной адгезии. Такие мыши рождались нормальными, но позже у них наблюдалось образование пузырей и эрозий на слизистых оболочках рта, а также отставание в росте и развитии, что объ-

яснялось затруднениями при поглощении пищи. Пузыри на коже появлялись только после механических воздействий [17].

Иммунизированные модели

В 2002 г. М. Ohyama и соавт. предложили модель пузырчатки, воспроизводимую на мышцах с дефицитом главного комплекса гистосовместимости класса II (*MHCII*), трансгенных по ассоциированному с вульгарной пузырчаткой человеческому *HLA* класса II (*DRB1*0402/DQB1*0302*) и человеческому *CD4*. Животные были иммунизированы рекомбинантным человеческим *Dsg3* с использованием различных адъювантов. Повторная иммунизация приводила к образованию антител к *Dsg3*, которые показали свою патогенность в ряде тестов *in vitro*, т.к. приводили к диссоциации кератиноцитов. У иммунизированных мышей развивались пузыри и эрозии, что демонстрировало кросс-реактивность человеческих антител с мышинным *Dsg3* [23].

Заключение

Целью экспериментального моделирования пузырчатки является изучение патогенеза заболевания и методов терапии на основании максимально точного воспроизведения модели заболевания *in vitro* и *in vivo*.

Как показывают приведенные данные литературы, органные культуры и клеточные линии человека максимально приближены к человеческой коже, в частности, по экспрессии десмоглеинов и образованию зрелых десмосом. С помощью световой микроскопии, реакции иммунофлуоресценции и электронной микроскопии в биологических образцах моделей можно наблюдать акантолиз.

Для изучения патогенеза, выявления молекулярно-биологических мишеней, участвующих в развития пузырчатки, определения изменений в их локализации и взаимодействия друг с другом могут быть рекомендованы более простые культуры клеток, в частности, моно-слойные культуры кератиноцитов.

Экспериментальные модели пузырчатки, основанные на использовании лабораторных животных, позволяют изучить ряд патогенетических механизмов развития заболевания, оценить эффективность лекарственных препаратов. Для изучения практически всех аспектов патогенеза и эффективности терапии аутоиммунных пузырных дерматозов, включая долговременные схемы лечения, в наибольшей степени подходят модели с активным иммунитетом. Тем не менее, следует помнить, что хоть данная модель и полностью воспроизводит клинические, гистологические, ультраструктурные и иммунологические признаки пузырчатки у человека, она воспроизводится на лабораторных животных и не может быть в полной мере применена к человеку [5].

Таким образом, на настоящий момент выделить единственную, идеальную модель пузырчатки, невозможно. Для исследования патогенетических механизмов развития пузырчатки, разработки новых методов терапии необходимы различные экспериментальные модели, которые могут и должны дополнять друг друга.

Список литературы

1. Грандо С.А., Глухенький Б.Т., Соколова О.А., Кравченко Р.С., Гаврилов С.В. Результаты филогенетических и экспериментальных исследований этиологии вульгарной пузырчатки // Вестник дерматологии и венерологии. 1989. № 4. С. 7-9.
2. Матушевская Е.В., Свиричевская Е.В., Самсонов В.А., Хапилова В.И. Иммунология вульгарной пузырчатки и возможный механизм формирования заболевания // Вестник дерматологии и венерологии. 1996. № 2. С. 25-28.
3. Amagai M., Tsunoda K., Suzuki H., Nishifuji K., Koyasu S., Nishikawa T. Use of autoantigen-knockout mice in developing an active autoimmune disease model for pemphigus // J. Clin. Invest. 2000. V. 105. P. 625-631.
4. Anhalt G.J., Labib R.S., Voorhees J.J., Beals T.F., Diaz L.A. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease // N. Engl. J. Med. 1982. V. 306. P. 1189-1196.
5. Bieber K., Sun S., Ishii N., Kasperkiewicz M., Schmidt E., Hirose M., Westermann J., Yu X., Zillikens D., Ludwig R.J. Animal models for autoimmune bullous dermatoses // Exp. Dermatol. 2010. V. 19. P. 2-11.
6. Boyce S.T., Ham R.G. Calcium-regulated differentiation of normal human epidermal keratinocytes in chemically defined clonal culture and serum-free serial culture // J. Invest. Dermatol. 1983. V. 81. P. 33s-40s.
7. Frušić-Zlotkin M., Pergamentz R., Michel B., David M., Mimouni D., Brégégère F., Milner Y. The interaction of pemphigus autoimmunoglobulins with epidermal cells: Activation of the Fas apoptotic pathway and the use of caspase activity for pathogenicity tests of pemphigus patients // Annals of the New York Academy of Sciences. 2005. V. 1050. P. 371-379.
8. Grando S.A., Glukhen'kiĭ B.T., Kutsenko N.S., Lastovetskaia G.I., Boiko I., Barabash T.M., Cherniavskii A.I. Modeling of pemphigus vulgaris in guinea pigs // Biull. Eksp. Biol. Med. 1990. V. 109. № 6. P. 604-605.
9. Hashimoto T. Experimental suprabasal bulla formation in organ cultured human skin with low calcium medium // J. Invest. Dermatol. 1988. V. 90. № 4. P. 501-504.
10. Hennings H., Michael D., Cheng C., Steinert P., Holbrook K., Yuspa S.H. Calcium regulation of growth and differentiation of mouse epidermal cells in culture // Cell. 1980. V. 19. P. 245-254.
11. 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 M.F.* 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. V. 29. № 3. P. 405-414.
12. *Hu C.H., Michel B., Schiltz J.R.* Epidermal acantholysis induced in vitro by pemphigus autoantibody. An ultrastructural study // *Am. J. Pathol.* 1978. V. 90. № 2. P. 345-362.
13. *Iwatsuki K., Sugaya K., Takigawa M.* Dynamic expression of pemphigus and desmosomal antigens by cultured keratinocytes // *Br. J. Dermatol.* 1993. V. 128. P. 16-22.
14. *Jacobi A., Shuler G., Hertl M.* Rapid control of therapy-refractory pemphigus vulgaris by treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor infliximab // *Br. J. Dermatol.* 2005. V. 153. № 2. P. 448-449.
15. *Jeffes E.W.B., Kaplan R.P., Ahmed A.R.* Acantholysis produced in vitro with pemphigus serum: Hydrocortisone inhibits acantholysis, while dapsone and 6-mercaptopurine do not inhibit acantholysis // *J. Clin. Immunol.* 1984. V. 4. № 5. P. 359-363.
16. *Kee S.-H., Steinert P.M.* Microtubule Disruption in Keratinocytes Induces Cell-Cell Adhesion through Activation of Endogenous E-Cadherin // *Mol. Biol. Cell.* 2001. V. 12. № 7. P. 1983-1993.
17. *Koch P.J., Mahoney M.G., Ishikawa H., Pulkkinen L., Uitto J., Shultz L., Murphy G.F., Whitaker-Menezes D., Stanley J.R.* 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. V. 137. P. 1091-1102.
18. *Krause P.J., Kristie J., Wang W.P., Eisenfeld L., Herson V.C., Maderazo E.G., Jozaki K., Kreutzer D.L.* Pentoxifylline enhancement of defective neutrophil function and host defense in neonatal mice // *Am. J. Pathol.* 1987. V. 129. P. 217-222.
19. *Liechty K.W., Schibler K.R., Ohls R.K., Perkins S.L., Christensen R.D.* The failure of newborn mice infected with *Escherichia coli* to accelerate neutrophil production correlates with their failure to increase transcripts for granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-6 // *Biol. Neonate.* 1993. V. 64. P. 331-340.
20. *Merlob P., Metzker A., Hazaz B., Rogovin H., Reisner S.H.* Neonatal pemphigus vulgaris // *Pediatrics.* 1986. V. 78. № 6. P. 1102-1105.
21. *Michel B., Ko C.S.* An organ culture model for the study of pemphigus acantholysis // *Br. J. Dermatol.* 1977. V. 96. № 3. P. 295-302.
22. *Morioka S., Naito K., Ogawa H.* The pathogenic role of pemphigus antibodies and proteinase in epidermal acantholysis // *J. Invest. Dermatol.* 1981. V. 76. № 5. P. 337-341.
23. *Ohyama M., Amagai M., Tsunoda K., Ota T., Koyasu S., Hata J., Umezawa A., Nishikawa T.* Immunologic and histopathologic characterization of an active disease mouse model for pemphigus vulgaris // *J. Invest. Dermatol.* 2002. V. 118. P. 199-204.
24. *Schäfer S., Koch P.J., Franke W.W.* Identification of the ubiquitous human desmoglein, Dsg2, and the expression catalogue of the desmoglein subfamily of desmosomal cadherins // *Exp. Cell Res.* 1994. V. 211. P. 391-399.
25. *Schneider M.R., Schmidt-Ullrich R., Paus R.* The hair follicle as a dynamic miniorgan // *Curr. Biol.* 2009. V. 19. № 3. P. 132-142.
26. *Schuh T., Besch R., Braungart E., Flaig M.J., Douwes K., Sander C.A., Magdolen V., Probst C., Wosikowski K., Degitz K.* Protease inhibitors prevent plasminogen-mediated, but not pemphigus vulgaris-induced, acantholysis in human epidermis // *Biol. Chem.* 2003. V. 384. № 2. P. 311-315.
27. *Schulze K., Galichet A., Sayar B.S., Scothern A., Howald D., Zymann H., Siffert M., Zenhäusern D., Bolli R., Koch P.J., Garrod D., Suter M.M., Müller E.J.* An adult passive transfer mouse model to study desmoglein 3 signaling in pemphigus vulgaris // *J. Invest. Dermatol.* 2012. V. 132. P. 346-355.
28. *Spindler V., Drenckhahn D., Zillikens D., Washke J.* Pemphigus IgG causes skin splitting in the presence of both desmoglein 1 and desmoglein 3 // *Am. J. Pathol.* 2007. V. 171. P. 906-916.
29. *Swanson D.L., Dahl M.V.* Methylprednisolone inhibits pemphigus acantholysis in skin cultures // *J. Invest. Dermatol.* 1983. V. 81. № 3. P. 258-260.
30. *Takahashi Y., Patel H.P., Labib R.S., Diaz L.A., Anhalt G.J.* Experimentally induced pem-

- phigus vulgaris in neonatal BALB/c mice: a time-course study of clinical, immunologic, ultrastructural, and cytochemical changes // J. Invest. Dermatol. 1985. V. 84. P. 41-46.
31. Wang X., Brégégère F., Fruscić-Zlotkin M., Feinmesser M., Michel B., Milner Y. Possible apoptotic mechanism in epidermal cell acantholysis induced by pemphigus vulgaris autoimmunoglobulins // Apoptosis. 2004. V. 9. P. 131-143.
32. Wier G. Van Der, Pas H.H., Jonkman M.F. Experimental human cell and tissue models of pemphigus // Dermatol. Res. Pract. 2010: 143871.
33. Zillikens D., Schmidt E., Reimer S., Chimanovitch I., Hardt-Weinelt K., Rose C., Bröcker E.B., Kock M., Boehncke W.H. Antibodies to desmogleins 1 and 3, but not to BP180, induce blisters in human skin grafted onto SCID mice // J. Pathol. 2001. V. 193. № 1. P. 117-124.

Experimental models of pemphigus

A.A. Kubanov, T.V. Abramova, P.A. Kalinina

The article is presented the review of literature on experimental modeling of pemphigus – heavy autoimmune dermatosis which is characterized by formation of blisters and erosion on skin and/or mucous membranes. The models are created *in vitro* (models with using cultures of keratinocytes, organ cultures of skin) and *in vivo*, on laboratory animals (models with passive transfer of antibodies and active disease: models with transfer of the autoreactive lymphocytes, transgenic models, forced immunization models). The models reproduce clinical, histologic and immunological signs of pemphigus. Experimental models are necessary for studying the aspects of pemphigus pathogenesis and development of new therapy approaches.

Key words: pemphigus, antibodies, laboratory animals, keratinocytes, blisters, skin.