

УДК 616.527-092:612.017.1

## УЧАСТИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНА G И ЕГО СУБКЛАССОВ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ АУТОИММУННОЙ ПУЗЫРЧАТКИ

<sup>1,2</sup>Махнева Н.В., <sup>1,2</sup>Давиденко Е.Б., <sup>3</sup>Зайденов В.А., <sup>3</sup>Белецкая Л.В.

<sup>1</sup>Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии  
Департамента здравоохранения города Москвы;

<sup>2</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского;

<sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов  
имени академика В.И. Шумакова», Москва, e-mail: makhneva@mail.ru

Аутоиммунная пузырчатка – это группа аутоиммунных буллезных дерматозов кожи и слизистых оболочек, где основная патогенетическая роль принадлежит циркулирующим аутоантителам иммуноглобулина класса G (IgG). Влияние IgG на развитие аутоиммунной пузырчатки не вызывает сомнений. Однако роль субклассов IgG в патогенезе аутоиммунной пузырчатки все еще до конца не ясна. Поскольку субклассы IgG ассоциируются с различными функциональными и антигенными свойствами, то и вопрос изучения их роли в развитии и течении пузырчатки остается до сих пор актуальным. С помощью прямого и непрямого методов иммунофлюоресценции нами были обследованы 57 больных аутоиммунной пузырчаткой в различные периоды развития патологического процесса. Выявлена вариабельность частоты выявления циркулирующих аутоантител и фиксированных иммунных комплексов в зависимости от периода развития аутоиммунной пузырчатки, продемонстрирована поликлональность гуморального ответа. В ходе проведения исследования было выявлено, что основную патогенетическую роль в развитии и течении этого буллезного дерматоза играют IgG4 и/или IgG1-аутоантитела, что совпадает с мнением ряда авторов.

**Ключевые слова:** аутоиммунная пузырчатка, патогенез, иммуноглобулин G, субклассы иммуноглобулина G

## PARTICIPATION OF IMMUNOGLOBULIN G AND ITS SUBCLASSES ON DEVELOPMENT AND COURSE PROGNOSIS OF AUTOIMMUNE PEMPHIGUS

<sup>1,2</sup>Makhneva N.V., <sup>1,2</sup>Davidenko E.B., <sup>3</sup>Zaidenov V.A., <sup>3</sup>Beletskaya L.V.

<sup>1</sup>Moscow Research and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology;

<sup>2</sup>Moscow Regional Research Clinical Institute;

<sup>3</sup>Institute of Transplantation and Artificial Organs, Moscow, e-mail: makhneva@mail.ru

Autoimmune pemphigus is a group of autoimmune bullous dermatoses of skin and mucous membranes. The main role in pathogenesis of autoimmune pemphigus belongs to circulating immunoglobulin G (IgG) autoantibodies. Influence of IgG on the development of autoimmune pemphigus is undoubtable. However, the role of IgG subclasses is still unclear. As IgG subclasses are associated with different functional and antigenic properties, research of their role in development and course of pemphigus is still current relevant issue. Using direct and indirect immunofluorescence we have tested 57 patients with autoimmune pemphigus in various periods of pathological process. Variability of detection frequency of circulating autoantibodies and fixed immune complexes was detected depending on different periods of autoimmune pemphigus. The results of immunological researches show polyclonal humoral response in autoimmune pemphigus. During the research it was detected that the main pathogenic role in development and course of this bullous dermatosis was performed by IgG4 and/or IgG1 autoantibodies. This statement is in line with opinion of other authors.

**Keywords:** autoimmune pemphigus, pathogenesis, immunoglobulin G, immunoglobulin G subclasses

Аутоиммунная пузырчатка – это группа опасных для жизни аутоиммунных буллезных дерматозов, основным механизмом развития которых является потеря связи (адгезии) между кератиноцитами (акантолиз) с последующим образованием внутриэпидермальных пузырей [7, 8]. Акантолиз при аутоиммунной пузырчатке возникает в результате воздействия аутоантител к антигенам межклеточной связывающей субстанции многослойного плоского эпителия. Аутоантитела относятся к классу иммуноглобулина G (IgG), и они не реагируют ни с одним из антигенов тканей других органов, кроме антигенов межклеточной субстанции многослойного плоского эпителия и телец Гассала тимуса человека и живот-

ных [1, 3, 6]. Патогенетическая роль этих аутоантител была подтверждена экспериментально на животных. Клинические признаки заболевания были воспроизведены путем внутриперитонеального введения сывороток, содержащих IgG-антитела, от больных пузырчаткой [13].

Несмотря на то, что патогенетическая роль IgG-аутоантител при аутоиммунной пузырчатке не вызывает сомнений, роль его субклассов в развитии заболевания до сих пор остается спорным вопросом. Многие авторы при исследовании пациентов с пузырчаткой обнаружили, что в сыворотке у большинства пациентов были выявлены все 4 субкласса IgG. Было предположено, что IgG-антитела пузырчатки содержат

4 вида субклассов [11]. При дальнейшем изучении этого вопроса было отмечено, что в образцах сыворотки пациентов с пузырчаткой распределение субклассов IgG все-таки различно [10]. Во многих исследованиях было показано, что у пациентов в активной стадии аутоиммунной пузырчатки выявляются высокие титры IgG1 и IgG4, что свидетельствует об их патогенетической роли при данном заболевании [9, 15]. Другие авторы свидетельствуют о том, что гуморальный ответ в активной стадии аутоиммунной пузырчатки обусловлен чаще субклассом IgG4, а в стадии ее ремиссии – IgG1 [9, 12].

**Цель исследования** – изучение роли IgG и его субклассов в разные периоды развития аутоиммунной пузырчатки.

### **Материалы и методы исследования**

Были изучены образцы сывороток крови и биоптатов клинически интактных участков кожи 57 больных аутоиммунной пузырчаткой с использованием прямого и непрямого методов иммунофлуоресценции. При этом у 34 пациентов аутоиммунная пузырчатка была диагностирована впервые, у 13 наблюдалось обострение заболевания, у 10 других отмечена стадия ремиссии.

С целью выявления фиксированных антител (иммуноглобулинов) и полных иммунных комплексов исследовали образцы клинически интактной кожи 54 больных аутоиммунной пузырчатки в разные периоды ее развития (в клинически пораженной коже может наблюдаться полная дезорганизация ткани, что не позволит провести адекватное исследование). У 33 больных диагноз аутоиммунной пузырчатки был поставлен впервые, 12 других больных были обследованы в период обострения патологического процесса и 9 больных – в стадии клинической ремиссии болезни. Применяли классический прямой метод иммунофлуоресценции [2] с использованием моноспецифических люминесцирующих сывороток против основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. М.Ф. Гамалеи АМН РФ; ИМТЕК, Москва), люминесцирующих сывороток против C3 компонента комплемента (CHEMICON, Австралия) и фибриноген/фибрина (DAKO CYTOMATION, Дания). Использовали моноклональные антитела к субклассам иммуноглобулина (Ig) G (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) (SIGMA-ALDRICH, USA).

Серийные криостатные срезы помещали на предметное стекло, подсушивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем срезы промывали сменным физиологическим раствором с фосфатным буфером (PBS), pH 7,0–7,4, в течение 3–5 мин с целью удаления не связанных с тканями растворимых белков и обрабатывали люминесцирующей сывороткой (метка изотиоцианатом флуоресцеина) против иммуноглобулинов классов G, M, A, C3-компонента комплемента и фибриноген/фибрина в течение 30 мин. Затем вновь промывали PBS в течение 3–5 мин и заключали под покровное стекло в 60% нейтральный глицерин. С целью предохранения срезов от выгорания в люминесцентном микроскопе в глицерин добавляли кристаллик пара-фенилендиамина [4].

Для контроля одновременно проводили изучение фиксированных 96 этанолом криостатных срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, в световом микроскопе.

В случаях обнаружения IgG в межклеточных пространствах эпидермиса дополнительно исследовали серийные криостатные срезы кожи этих пациентов с использованием антител к субклассам IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). Применялся классический прямой метод иммунофлуоресценции, описанный выше.

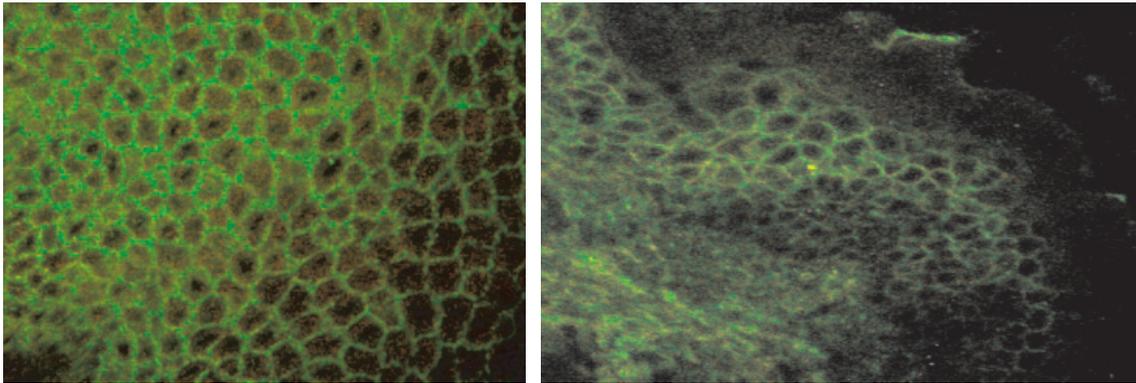
Непрямым методом иммунофлуоресценции [2, 3, 5] с применением люминесцирующей сыворотки против иммуноглобулина класса G (IgG) (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. М.Ф. Гамалеи АМН РФ) человека мы исследовали образцы сывороток крови 36 больных аутоиммунной пузырчаткой в разные периоды ее развития, из них 18 больным диагноз аутоиммунной пузырчатки был поставлен впервые, 8 больных были обследованы в период обострения болезни и 10 больных – в период клинической ее ремиссии. В качестве субстрата использована кожа теленка. Диагнозы всех больных были подтверждены с помощью биоптатов кожи прямым методом иммунофлуоресценции.

Нефиксированные криостатные срезы кожи теленка толщиной 4–5 микрон тщательно промывали физиологическим раствором PBS (pH 7,0–7,4) в течение 10 минут. Затем срезы обрабатывали меченой сывороткой больных. Эту сыворотку применяли в максимальном количестве разведений. Обработку срезов проводили во влажной камере в течение 45 минут. Далее срезы промывали в течение 3–5 минут с помощью PBS (pH 7,0–7,4), обрабатывали мечеными сыворотками против IgG человека и C3 компонента комплемента в течение 30 минут, вновь промывали в течение 3–5 минут PBS и заключали под покровное стекло в 60% нейтральный глицерин. С целью предохранения срезов от выгорания в люминесцентном микроскопе в глицерин добавляли кристаллик пара-фенилендиамина [4]. Препараты исследовали с помощью люминесцентного микроскопа LABORLUX фирмы LEIKA с объективом x40. Учитывали максимальное количество разведений, при которых получена четкая положительная реакция.

В случае выявления циркулирующих IgG-аутоантител, сыворотки обследованных пациентов были исследованы с использованием моноклональных антител к субклассам IgG (IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) человека (SIGMA-ALDRICH, USA) непрямым методом иммунофлуоресценции, описанным выше. В качестве субстрата также использованы серийные срезы кожи теленка.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Процент выявления циркулирующих IgG-аутоантител к антигенам межклеточной связывающей субстанции в сыворотке больных аутоиммунной пузырчаткой составил 80,5% (рисунок, а). Выявление фиксированного IgG в серийных криостатных срезах клинически интактных участков кожи больных прямым методом иммунофлуоресценции составило 94,4% (рисунок, б).



а

б

*Иммуногистохимическое исследование материала больных аутоиммунной пузырчаткой. x400:  
а – криостатный срез кожи телянка. Обработка сывороткой больного аутоиммунной  
пузырчаткой. Непрямой метод иммунофлюоресценции.*

*Реакция в межклеточной связывающей субстанции всех слоев эпидермиса;  
б – криостатный срез кожи больного аутоиммунной пузырчаткой. Обработка меченой  
сывороткой против IgG человека. Прямой метод иммунофлюоресценции. Фиксация IgG  
в межклеточной связывающей субстанции базального и шиповатого слоев эпидермиса*

Анализ частоты выявления циркулирующих IgG-аутоантител к антигенам межклеточной связывающей субстанции многослойного плоского эпителия показал их вариабельность в зависимости от периода развития аутоиммунной пузырчатки. Так, циркулирующие IgG-аутоантитела чаще обнаруживаются при впервые выявленном заболевании (83,3%) и в стадии его обострения (87,5%), реже (70%) они обнаруживаются у больных с аутоиммунной пузырчаткой в стадии клинической ремиссии. Анализ частоты выявления фиксированного IgG показал идентичную картину вариабельности фиксированного IgG в зависимости от периодов развития болезни. Так, в стадии активного процесса (впервые диагностируемая аутоиммунная пузырчатка и период ее обострения) фиксированный IgG выявлялся в 100% случаях, в период клинической ремиссии – в 66,7% случаях.

При изучении субклассовой характеристики циркулирующих IgG-аутоантител непрямым методом иммунофлюоресценции в разные периоды развития аутоиммунной пузырчатки было выявлено, что в сыворотке крови IgG1-аутоантитела обнаруживались в 60,1% случаев. При этом при впервые выявленном заболевании циркулирующие IgG1-аутоантитела против антигенов межклеточной связывающей субстанции эпидермиса выявлялись в 75% случаев, в стадии обострения – в 57,1% случаев, в стадии клинической ремиссии – в 28,6% случаев. Специфические IgG2-аутоантитела были обнаружены у всех (100%) обследованных больных независимо от стадии па-

тологического процесса. Специфические IgG3-аутоантитела были выявлены в 41,4% случаях. При впервые выявленном заболевании циркулирующие IgG3-аутоантитела против антигенов межклеточной связывающей субстанции эпидермиса выявлялись в 40% случаях, в стадии обострения – в 57,1% случаях, в стадии клинической ремиссии – в 28,6% случаях. Циркулирующие IgG4-аутоантитела к антигенам межклеточной связывающей субстанции выявлялись в 86,2% случаях. При впервые выявленном заболевании циркулирующие IgG4-аутоантитела обнаружены в 93,3% случаях, в стадии обострения – в 100% случаях, в стадии клинической ремиссии – в 71,4% случаях.

При изучении субклассовой характеристики фиксированного IgG в серийных криостатных срезах клинически интактных участков кожи больных прямым методом иммунофлюоресценции в разные периоды развития аутоиммунной пузырчатки было выявлено, что фиксированный IgG1 обнаруживался у 64,7% больных. При впервые выявленном заболевании фиксированный IgG данного субкласса был обнаружен в 92,8% случаях, при обострении патологического процесса – в 50% случаях, в стадии клинической ремиссии – в 12,5% случаев. Фиксированный IgG2 в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса был обнаружен в 19,6% случаев. При впервые выявленном заболевании фиксированный IgG данного субкласса был выявлен в 27,6% случаях, при обострении патологического процесса – в 20% случаях, в стадии

клинической ремиссии – ни у одного обследуемого пациента. Фиксированный IgG3 в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса не был обнаружен ни у одного обследуемого больного. Фиксированный IgG4 в межклеточной связывающей субстанции был обнаружен в 94,1% случаев. При впервые выявленном заболевании фиксированный IgG данного субкласса был обнаружен в 92,9% случаях, при обострении патологического процесса – в 100% случаях, в стадии клинической ремиссии – 100%.

Сравнительная характеристика данных, полученных методами иммунофлюоресценции, демонстрирует, что фиксированный IgG в межклеточной связывающей субстанции выявляется чаще, чем циркулирующие в крови IgG-аутоантитела (94,4 и 80,5% соответственно). При этом фиксированный IgG в ткани обнаруживается чаще (66,7%) в активный период болезни (впервые выявленная и стадия обострения), а циркулирующие IgG-аутоантитела в сыворотке крови – чаще (70%) в стадии клинической ремиссии болезни. Это свидетельствует о наличии прочного гистогематического барьера между эпителием и кровотоком, который способствует уменьшению поступления аутоантител в большом количестве в кожу и создает условия для клинической ремиссии.

Наиболее часто (100%) выявляемыми являются циркулирующие IgG2-аутоантитела. Эти аутоантитела присутствуют в сыворотке крови всех больных, страдающих пузырчаткой независимо от ее клинической формы и стадии развития. Вторыми по частоте встречаемости (86,2%) являются IgG4-аутоантитела со 100% их участием в стадии обострения патологического процесса и 93,3% – в стадии первоначального развития болезни. Наличие циркулирующих IgG1-аутоантител установлено в 60,1% случаях. При этом отмечена тенденция снижения их роли в развитии аутоиммунного процесса. Так, при первоначальном развитии аутоиммунной пузырчатки IgG1-аутоантитела встречаются в 75% случаях, в стадии обострения – в 57,1% случаях, в стадии клинической ремиссии – в 28,6%. Циркулирующие IgG3-аутоантитела выявлялись в 41,4% случаях с наибольшей (57,1%) их активностью в стадии обострения болезни.

В тканях наиболее часто (94,1%) выявлялся фиксированный IgG4. При этом отмечено его активное участие в стадии обострения и клинической ремиссии заболевания (100%), реже – на первоначальном этапе развития (92,9%) аутоиммунной пузырчатки. Вторым по частоте выявляемости

(64,7%) был фиксированный IgG1 с активным его участием на начальном этапе развития аутоиммунного процесса (92,8%); реже данный субкласс фиксированного IgG встречался в периоды обострения (50%) и клинической ремиссии (12,5%) аутоиммунной пузырчатки. Фиксированный IgG2 в межклеточной связывающей субстанции встречался гораздо реже (19,6%) и только в периоды активного иммунопатологического процесса: в стадии первоначального развития болезни (27,6%) и ее обострения (20%). Участие фиксированного IgG3, как выше было указано, в развитии и течении аутоиммунной пузырчатки не было выявлено ни в одном из обследуемых случаев.

Таким образом, специфические аутоантитела содержат одновременно два или более субкласса. При этом наиболее выраженная реакция отмечена с IgG4 и/или IgG1-аутоантителами, что подтверждает их основную патогенетическую роль в развитии и течении данного буллезного дерматоза. Преобладание IgG2/IgG4-антител свидетельствует о хронической антигенной стимуляции, преимущественно гликопротеиновой природы [14].

При анализе данных, полученных с помощью прямого метода иммунофлюоресценции, отмечено преобладание фиксированных IgG1 и IgG4 в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса, что подтверждает мнение ряда авторов [9, 12] об основной патогенетической роли данных субклассов в развитии аутоиммунной пузырчатки. Интересно, что на первоначальном этапе развития аутоиммунной пузырчатки одинаково главенствующую роль играют фиксированные IgG1 и IgG4 (92,8 и 92,9% соответственно). В дальнейшем процессе развития и течения аутоиммунной пузырчатки доминирующая роль остается за фиксированным IgG4. Последний выявляется в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса в стадиях обострения (100%) и клинической ремиссии (100%) аутоиммунной пузырчатки. Аналогичная картина наблюдалась и при выявлении циркулирующих аутоантител. Так, на фоне высокой частоты выявления циркулирующих IgG4-аутоантител в течение всего периода развития аутоиммунной пузырчатки происходит снижение частоты выявления циркулирующих IgG1-аутоантител от первоначального развития (75%) иммунопатологического процесса до периодов его обострения (57,1%) и клинической ремиссии (28,6%). Наличие IgG1/IgG4-аутоантител у больных с впервые выявленной аутоиммунной

пузырчаткой и преобладание IgG4-аутоантител при обострении и в стадии клинической ремиссии патологического процесса говорит о возможном «переключении» синтеза субклассов IgG с IgG1 на IgG4. Это наблюдение может способствовать прогнозированию перехода аутоиммунной пузырчатки из стадии активного процесса (впервые выявленное заболевание) в стадию клинической ремиссии.

При проведении исследования было отмечено различие не только частоты выявления фиксированных и циркулирующих антител, но и различия антигенов-мишеней для них. Так, для циркулирующих IgG-аутоантител во всех 100% случаях мишенью являлась межклеточная связывающая субстанция базального слоя с одновременным вовлечением в иммунопатологический процесс антигенов межклеточной связывающей субстанции шиповатого (86,7%) и зернистого (58,6%) слоев эпидермиса. При этом для циркулирующих IgG1-, IgG3- и IgG4-аутоантител в большинстве случаев (94,5; 91,7 и 100% случаев соответственно) антигенами-мишенями являлась межклеточная связывающая субстанция базального и шиповатого слоев эпидермиса. Для IgG2-аутоантител во всех (100%) случаях мишенью служила межклеточная связывающая субстанция зернистого слоя эпидермиса.

При изучении биоптатов клинически интактных участков кожи больных прямым методом иммунофлюоресценции продемонстрировано, что в большинстве (97,8%) случаев фиксированные иммунные комплексы обнаруживались в межклеточной связывающей субстанции базального и шиповатого слоев эпидермиса (см. рисунок, б). При этом межклеточная связывающая субстанция базального и шиповатого слоев эпидермиса являлась мишенью и для фиксированных IgG1, IgG2, IgG4 (90,1%, 80%, 68,75% соответственно) без участия IgG3.

### Заключение

Результаты иммунологического исследования при аутоиммунной пузырчатке продемонстрировали поликлональность гуморального ответа. Основную патогенетическую роль в развитии и течении этого дерматоза играют IgG4 и/или IgG1-аутоантитела с доминированием IgG4-аутоантител на всем протяжении развития иммунопатологического процесса. Преобладание IgG2/IgG4-антител свидетельствует о хронической антигенной стимуляции преимущественно гликопротеиновой природы.

Антигенами-мишенями для циркулирующих IgG-аутоантител и его субклассов независимо от клинической формы и стадии развития аутоиммунной пузырчатки являются компоненты межклеточной связывающей субстанции всех слоев эпидермиса. При этом межклеточная связывающая субстанция базального и шиповатого слоев эпидермиса является преимущественно мишенью для IgG1-, IgG3- и IgG4-аутоантител; межклеточная связывающая субстанция зернистого слоя – для IgG2-аутоантител.

### Список литературы

1. Белецкая Л.В., Гнездицкая Э.В. Реакция сывороток больных вульгарной пузырчаткой с антигенами склеивающей субстанции телец Гассалья тимуса человека и животных // Бюллетень экспертной биологии. – 1974. – № 6. – С. 87–90.
2. Белецкая Л.В., Данилова Т.А. Метод иммунофлюоресценции в иммунопатологии / В кн. Иммунолюминесценция в медицине / Под ред. Левиной Е.Н. – М.: Медицина, 1977. – С. 145–183
3. Белецкая Л.В., Махнева Н.В. Меченые антитела в нормальной и патологической патологии (атлас). – М.: МНИПИ, 2000. – 108 с.
4. Лейси А. Флюорохромы // Световая микроскопия в биологии. – М.: Мир, 1992. – С. 235.
5. Махнева Н.В. Клинические и патогенетические аспекты иммуноморфологических исследований материала больных пузырчаткой и другими буллезными дерматозами: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11., 14.00.36. – М., 1997. – 183 с.
6. Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Иммунофлюоресценция в клинике аутоиммунных буллезных дерматозов: Пособие для врачей. – М.: Академия Естествознания, 2010. – 44 с.
7. Машкиллейсон А.Л. Поражение слизистой оболочки полости рта и губ при кожных болезнях / В рук-ве для врачей «Дифференциальная диагностика кожных болезней» / под ред. Беренбейна Б.А., Студницина А.А. – М.: Медицина, 1989. – С. 582–616.
8. Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы: монография. – СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2012. – 144 с.
9. Bhol K., Mohimen A., Ahmed A.R. Correlation of subclasses of IgG with disease activity in pemphigus vulgaris // *Dermatology*. – 1994. – Vol. 189. – Suppl. 1. – P. 85–89.
10. Bhol K., Natarajan K., Nagarwalla N., Mohimen A., Aoki V., Ahmed R.A. Correlation of peptide and IgG subclass with pathogenic and nonpathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris: A model for autoimmunity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1995. – Vol. 92. – P. 5239–5243.
11. Kanwar A.J., Gurvinder P.T., Gursharan K.B. IgG subclasses in pemphigus vulgaris // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 1997. – Vol. 63. – P. 20–21.
12. Michael D., Varda K., Bilhah H., Albert B.C., Miriam S. Determination of IgG subclasses in patients with pemphigus with active disease and in remission // *Arch. Dermatol.* – 1989. – Vol. 125. – P. 787–790.
13. Sam W.H., Schur P.H. Studies of antibodies in pemphigoid and pemphigus // *J. Lab. Clin. Med.* – 1973. – Vol. 82. – P. 249–254.
14. Schur P.H. IgG subclasses – a review // *Ann. Allergy*. – 1987. – Vol. 58. – P. 89–96.
15. Warren S.J.P., Arteaga L., Rivitti E.A., Aoki V., Hans-Filho G., Qaish B.F. The role of IgG subclass switch in the pathogenesis of fogo selvage // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – Vol. 120. – P. 104–108.

## References

1. Beletskaya L.V., Gnezditskaya E.V., Reaktsiya cyvotok bolnyh vulgarnoy puzyrchatkoy s antigenami skleivayushey substantsii telets Gassalya timusa cheloveka i zhiivotnyh. *Byulleten ekspertnoy biologii*, 1974, no. 6, pp. 87–90.
2. Beletskaya L.V., Danilova T.A. Metod immunofluorescencii v immunopatologii. *Immunoluminestsentsiy v meditsine*. Pod red. Levinoy E.N. Moscow, Meditsina, 1977, pp. 145–183.
3. Beletskaya L.V., Makhneva N.V. Mechenye antitela v normalnoy i patologicheskoy morfologii (atlas). Moscow, MNI-PI, 2000. 108 p.
4. Leysi A. Fluorohromy. Svetovaya mikroskopiya v biologii. Moscow, Mir, 1992, pp. 235.
5. Makhneva N.V. Klinicheskie i patogenicheskie aspekty immunomorfologicheskikh issledovaniy materiala bolnyh puzyrchatkoy i drugimi bulleznymi dermatozami : Dis. ... kand. med. nauk.: 14.00.11., 14.00.36. Moscow, 1997. 183 p.
6. Makhneva N.V., Beletskaya L.V. Immunofluorescencii v klinike autoimunnyh bulleznih dermatozov. Posobie dlya vrachev. Moscow, Akademiya Estestvoznaniya, 2010. 44 p.
7. Mashkileysen A.L. Porazhenie slizistoy obolochki polosti rta i gub pri kozhnyh boleznyah / V ruk-ve dlya vrachev «Differentsialnaya diagnostika kozhnyh bolezney». Pod red. Berenbeyna B.A., Studnitsina A.A. Moscow, Meditsina, 1989, pp. 582–616.
8. Samtsov A.V., Belousova I.E. Bulleznnye dermatozy. Monografiya. SPb., OOO «Izdatelsko-poligraficheskaya kompaniya «KOSTA», 2012. 144 p.
9. Bhol K., Mohimen A., Ahmed A.R., Correlation of subclasses of IgG with disease activity in pemphigus vulgaris. *Dermatology*, 1994. Vol. 189. Suppl. 1, pp. 85–89.
10. Bhol K., Natarajan K., Nagarwalla N., Mohimen A., Aoki V., Ahmed R.A., Correlation of peptide and IgG subclass with pathogenic and nonpathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris: A model for autoimmunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1995. Vol. 92, pp. 5239–5243.
11. Kanwar A.J., Gurvinder P.T., Gursharan K.B., IgG subclasses in pemphigus vulgaris. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 1997. Vol. 63, pp. 20–21.
12. Michael D., Varda K., Bilhah H., Albert B.C., Miriam S., Determination of IgG subclasses in patients with pemphigus with active disease and in remission. *Arch. Dermatol.*, 1989. Vol. 125, pp. 787–790.
13. Sam W.H., Sehur P.H., Studies of antibodies in pemphigoid and pemphigus. *J. Lab. Clin. Med.*, 1973. Vol. 82, pp. 249–254.
14. Schur P.H. IgG subclasses – a review. *Ann. Allergy*, 1987. Vol. 58, pp. 89–96.
15. Warren S.J.P., Arteaga L., Rivitti E.A., Aoki V., Hans-Filho G., Qaqish B.F., The role of IgG subclass switch in the pathogenesis of fogo selvage. *J. Invest. Dermatol.*, 2003. Vol. 120, pp. 104–108.

## Рецензенты:

Войлокова Р.Я., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногистохимии, ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва;

Снарская Е.С., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней факультета последипломного образования врачей, ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 29.10.2013.