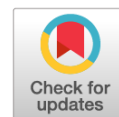


DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112279>

Оригинальное исследование



Оценка частоты HLA-DRB1 аллелей у больных истинной акантолитической пузырчаткой в российской популяции

О.Ю. Олисова¹, Н.Л. Шимановский², А.С. Духанин², Н.П. Теплюк¹, А.А. Лепехова¹¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. HLA аллели (лейкоцитарные антигены человека) II класса — одни из ключевых пусковых механизмов развития истинной акантолитической пузырчатки. Существует большое количество исследований, демонстрирующих, что различные HLA аллели являются предрасполагающими к развитию истинной акантолитической пузырчатки, тогда как другие играют протективную роль. Кроме того, частота встречаемости HLA-DRB1 аллелей в российской популяции не исследовалась.

Цель исследования — оценить частоту HLA-DRB1 аллелей у больных истинной акантолитической пузырчаткой в российской популяции, а также выявить предрасполагающие и протективные HLA аллели.

Материал и методы. В исследовании случай-контроль, выполненном в период с 2016 по 2021 г., приняли участие 70 больных истинной акантолитической пузырчаткой и 92 здоровых донора, подписавших информированное согласие. У всех испытуемых был получен один образец крови для HLA-типирования. Первичная конечная точка исследования — сравнительный анализ частоты HLA-DRB1 аллелей у больных истинной акантолитической пузырчаткой и здоровых доноров в российской популяции с помощью метода Qiagen QIAamp DNAMini Kit для HLA-типирования.

Результаты. DRB1*4 (41,4 против 8,7%; ОШ 2,33 и 0,34; $p=0,000001$) и DRB1*14 аллели (27,1 против 6,5%; ОШ 1,98 и 0,41; $p=0,0004$) статистически значимо чаще встречались у пациентов с истинной акантолитической пузырчаткой по сравнению с группой контроля соответственно, тогда как DRB1*11 (21,7 против 4,3%; ОШ 1,62 и 0,33; $p=0,001$) и DRB1*15 (19,6 против 5,7%; ОШ 1,5 и 0,44; $p=0,01$) — достоверно чаще у здоровых доноров по сравнению с больными истинной акантолитической пузырчаткой.

Заключение. В проводимом исследовании удалось выявить аллели, предрасполагающие к развитию истинной акантолитической пузырчатки, а именно HLA-DRB1*4 и DRB1*14, в то время как HLA-DRB1*11 и DRB1*15 являлись протективными аллелями, т.е. встречались у больных истинной акантолитической пузырчаткой статистически значимо реже по сравнению с группой здоровых доноров.

Ключевые слова: истинная акантолитическая пузырчатка; HLA аллели; DRB1 аллели; предрасполагающие HLA аллели; протективные HLA аллели.

Для цитирования:

Олисова О.Ю., Шимановский Н.Л., Духанин А.С., Теплюк Н.П., Лепехова А.А. Оценка частоты HLA-DRB1 аллелей у больных истинной акантолитической пузырчаткой в российской популяции // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 6. С. 33–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112279>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112279>

Original study

Assessment of HLA-DRB1 alleles frequencies in patients with pemphigus in Russian population

Olga Yu. Olisova¹, Nikolai L. Shimanovskiy², Alexander S. Dukhanin², Natalia P. Teplyuk¹, Anfisa A. Lepekhova¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Pemphigus vulgaris is known to be associated with genetics, immunological and hormonal factors which cause acantholysis resulting in intraepidermal blistering. Moreover, Human class II leukocyte antigen (HLA) alleles are known to be the best-established predisposing factor for its development. Class II HLA alleles vary among racial/ethnic backgrounds.

AIM: we investigated an association between HLA class II DRB1 alleles and pemphigus vulgaris among the Russian population.

MATERIALS AND METHODS: A total of 70 patients with confirmed diagnosis of pemphigus vulgaris were genotyped for HLA class II alleles. HLA class II frequencies were compared with healthy volunteers ($n=92$). The statistical significance of differences between patients and controls was evaluated using Fisher's exact test. A single blood sample for HLA typing was obtained from all the subjects. The strength of association between HLA alleles and pemphigus vulgaris was estimated by odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CIs) $p < 0.01$ was considered to be statistically significant. P-values were corrected for multiple comparisons according to the Benjamini–Hochberg method.

RESULTS: We observed that DRB1*4 and DRB1*14 allelic groups were associated with pemphigus vulgaris (41.4% vs 8.7%; OR 2.33 vs 0.34; $p=0.000001$ and 27.1% vs 6.5%; OR 1.98 vs 0.41; $p=0.0004$ respectively), while HLA-DRB1*11 and HLA-DRB1*15 were negatively associated with pemphigus vulgaris (4.3% vs 21.7%; OR 0.33 vs 1.62; $p=0.001$ and 5.7% vs 19.6%; OR 0.44 vs 1.5 respectively).

CONCLUSIONS: Our findings suggest, that HLA DRB1*4 and DRB1*14 alleles are genetic markers for pemphigus vulgaris susceptibility, whereas DRB1*11 and HLA-DRB1*15 groups appear protective in Russian population.

Keywords: pemphigus vulgaris; HLA; DRB1; protective alleles.

For citation:

Olisova OYu, Shimanovsky NL, Dukhanin AS, Teplyuk NP, Lepekhova AA. Assessment of HLA-DRB1 alleles frequencies in patients with pemphigus in Russian population. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(6):33–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112279>

ОБОСНОВАНИЕ

В основе развития истинной акантолитической пузырчатки (ИАП) лежат генетические, гормональные, иммунологические факторы, а также факторы окружающей среды. Как и многие другие аутоиммунные заболевания, ИАП принадлежит к группе полигенного наследования с фенотипами, возникающими в результате изменений в различных генах, кодирующих молекулы, вовлечённых в регуляцию иммунной системы [1, 2]. Однако, по данным множества авторитетных исследований, HLA аллели II класса являются одними из ключевых пусковых механизмов развития заболевания [3, 4].

Человеческие лейкоцитарные антигены (human leukocyte antigens, HLA) представляют собой главный комплекс гистосовместимости, состоящий более чем из 150 антигенов. Лocus, расположенный на 6-й хромосоме, содержит большое количество генов, связанных с иммунной системой. Здесь также кодируются антигенпрезентирующие белки. HLA II класса представляют антигены из внеклеточного пространства Т-лимфоцитам. Они активируют В-клетки к выработке аутоантител к данному антигену [5].

Частота различных HLA аллелей II класса при ИАП оценивалась в итальянской, китайской, японской, британской, словацкой, иранской, аргентинской и других популяциях [6]. Положительные ассоциации с ИАП в большинстве своём наблюдали у носителей DR4 и DR14 аллелей. Однако наличие предрасполагающих аллелей зависит от этноса пациентов [3]. Следует отметить, что HLA аллели II класса в российской популяции до сих пор не изучались.

Цель исследования — изучение частоты DRB1 аллелей у больных ИАП в российской популяции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование случай-контроль. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Первичная конечная точка — выявление различий в HLA аллелях DRB1 II класса у больных ИАП и здоровых доноров. Промежуточных конечных точек нет.

Критерии соответствия

Критерии включения: подтверждённый гистологически и иммуногистохимически диагноз ИАП; больные ИАП старше 18 лет.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании.

Условия проведения

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Центр крови ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование выполнено в период с 2016 по 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

Все больные ИАП получали начальную дозу системных глюкокортикостероидов 80–100 мг/сут с последующим



Рис. 1. Дизайн исследования. ИАП — истинная акантолитическая пузырчатка.

Fig. 1. Research design. ИАП — true acantholytic pemphigus.

медленным снижением, согласно клиническим рекомендациям.

Исходы исследования

Основной исход исследования: в нашем исследовании летальных исходов, а также тяжёлых осложнений у больных ИАП не наблюдалось. Основным исходом исследования было выявление различий по частоте DRB1 аллелей у больных ИАП и здоровых доноров.

Анализ в подгруппах

Группа больных ИАП состояла из 48 (67,6%) женщин и 23 (32,4%) мужчин. Средний возраст больных составил 52 ± 15 лет. Группа контроля состояла из 40 (43,5%) мужчин и 52 (56,5%) женщин. Средний возраст здоровых доноров составил 51 ± 7 лет. Не могли назвать фактор дебюта 68% больных ИАП, 11% связывали развитие заболевания со стрессом, 4,2% — с приёмом лекарственных средств, 2,9% — с онкологическими процессами, 5,6 и 2,8% — с беременностью и перенесённой острой респираторной вирусной инфекцией соответственно; наименьшее число ответов приходилось на химические агенты, инсоляцию, травму и протезирование зубов (рис. 2).

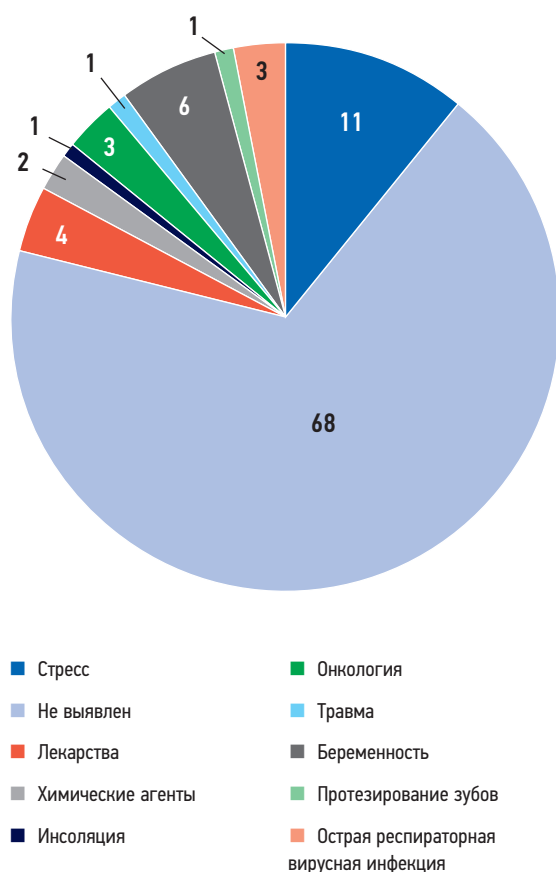


Рис. 2. Распределение факторов дебюта истинной акантолитической пузырчатки, %.

Fig. 2. Distribution of factors caused the debut of pemphigus, %.

Методы регистрации исходов

У всех испытуемых был получен один образец крови для HLA-типирования DRB1 аллелей в низком уровне разрешения, при котором исследовалась частота DRB3, DRB4, DRB7, DRB11, DRB12, DRB13, DRB14 и DRB15 аллелей с помощью набора Qiagen QIAamp DNAMini Kit (Германия). HLA-типирование для DRB1 проводилось с помощью экстракции 50 нанограмм ДНК и полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением специфичных праймеров (HISTOTYPE SSP Kits, BAG, Германия; AllSet+TM Gold SSP Typing Kits, Invitrogen Corp., Madison, WI, США). Продукты ПЦР разделяли электрофорезом в 2% агарозном геле и окрашивали бромистым этидием. Полученные изображения проанализированы с помощью программного обеспечения HISTO MATCH.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом Сеченовского Университета (выписка из протокола № 03-22 от 03.02.2022), а также зарегистрировано в международной базе исследований ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT05284929).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Частоту аллелей HLA подсчитывали непосредственно из полученных данных генотипирования с помощью алгоритма максимизации ожидания и использованием программного пакета ARLEQUIN (версия 3.11), что позволило оценить максимально точно частоту генов. Для сравнения различий между частотами в группах здоровых доноров и пациентов был проведён анализ табл. 1 с помощью критерия Фишера. Силу связи между аллелями HLA и ИАП оценивали по отношению шансов (ОШ) и 95% доверительному интервалу (ДИ). Статистически значимым считалось p -value $< 0,01$. Значения p были скорректированы для множественных сравнений по методу Бенджамини–Хохберга.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании принимали участие 70 больных ИАП и 92 здоровых донора. Диагноз ИАП был подтверждён гистологически и иммуногистохимически. Средний возраст больных составил 52 ± 15 лет, здоровых доноров — 51 ± 7 лет.

Основные результаты исследования

Установлено, что DRB1*4 аллели встречались статистически значимо чаще в группе больных ИАП (41,4%; ОШ=2,33) в сравнении со здоровыми донорами (8,7%; ОШ=0,34; $p=0,00001$). DRB1*14 аллели также статистически значимо чаще встречались у больных ИАП

Таблица 1. Распределение частоты DRB1-HLA аллелей в низком разрешении у больных пузырчаткой и здоровых доноров
Table 1. Frequency distribution of DRB1-HLA alleles at low resolution level in patients with pemphigus and healthy controls

DRB1	Пациенты, n=70 (%)	Здоровые доноры, n=92 (%)	Отношение шансов (ОШ)		Доверительный интервал (ДИ)		P
			Пациенты	Здоровые доноры	Пациенты	Здоровые доноры	
1	3 (4,3)	9 (9,8)	0,64	1,29	0,27–1,49	0,9–1,85	0,2
3	2 (2,9)	8 (8,7)	0,56	1,36	0,21–1,51	0,95–1,94	0,2
4	29 (41,4)	8 (8,7)	2,33	0,34	1,72–3,14	0,19–0,62	0,000001
7	3 (4,3)	6 (6,5)	0,83	1,13	0,37–1,85	0,71–1,81	0,7
11	3 (4,3)	20 (21,7)	0,33	1,62	0,13–0,83	1,28–2,05	0,001
12	1 (1,4)	6 (6,5)	0,5	1,4	0,15–1,71	0,96–2,05	0,1
13	6 (8,6)	11 (12)	0,83	1,13	0,45–1,54	0,78–1,64	0,6
14	19 (27,1)	6 (6,5)	1,98	0,41	1,45–2,7	0,22–0,79	0,0004
15	4 (5,7)	18 (19,6)	0,44	1,5	0,2–0,98	1,16–1,94	0,01

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели.

Note: Statistically significant values are highlighted in bold.

(27,1%; ОШ=1,98) по сравнению со здоровыми донорами (6,5%; ОШ=0,41; $p=0,0004$), тогда как DRB1*11, наоборот, достоверно чаще встречались у здоровых доноров (21,7%; ОШ=1,62) в сравнении с больными ИАП (4,3%; ОШ=0,33). DRB1*15 также статистически значимо чаще встречались в группе контроля (19,6%; ОШ=1,5) по сравнению с группой пациентов (5,7%; ОШ=0,44; $p=0,01$); см. табл. 1.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительных исходов исследования не было.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Недостатком исследования случай-контроль могут быть систематические ошибки.

Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании мы впервые оценили частоту DRB1, DRB3, DRB4, DRB7, DRB11, DRB12, DRB13, DRB14 и DRB15 HLA аллелей в российской популяции с помощью метода секвенирования в низком разрешении. Полученные данные свидетельствуют о том, что предрасполагающими аллелями для развития заболевания являлись HLA-DRB1*4 и DRB1*14, в то время как HLA-DRB1*11 и DRB1*15 — протективными, т.е. при наличии последних вероятность развития ИАП у того или иного индивида будет крайне низкой.

Обсуждение основного результата исследования

Впервые в нашем исследовании мы оценили частоту аллелей человеческого лейкоцитарного антигена II класса DRB1 у больных ИАП в российской популяции. В настоящее время существует достаточно большое количество исследований, демонстрирующих, что различные HLA антигены или аллели являются предрасполагающими к развитию ИАП, тогда как другие играют протективную роль [3, 7, 8].

Интересно, что ассоциации DRB1*04:02, DRB1*14:01 и DRB1*14:04 аллелей с ИАП являются наиболее часто встречающимися во всём мире [3, 7, 9, 10]. С.М. Veldman и соавт. [11] в своём исследовании продемонстрировали, что антигенпрезентирующие клетки, экспрессирующие HLA-DRB1*04:02 или DQB1*05:03 аллели, были ответственны за представление десмоглеина 3 (Дсг3) аутореактивными CD4+ Т-клеточным клоном. D. Zivanovic и соавт. [6] в своём исследовании, определяя частоту DRB*04 и DRB*14 аллелей у больных ИАП в сербской популяции, также показали, что DRB1*04:02, DQB1*03:02 и DQB1*05:03 аллели являлись предрасполагающими к развитию заболевания. Более 90% евреев-ашкенази, у которых развивается ИАП, являются носителями DRB1*0402 аллели [12].

Этот механизм вносит большой вклад в патофизиологию заболевания. Однако такая способность презентации антигенных пептидов Дсг3 для большинства молекул HLA изучена недостаточно. Остаётся неясным, могут ли антигенпрезентирующие клетки, экспрессирующие наиболее часто встречающиеся HLA молекулы, запускать аутореактивный ответ, поскольку часть таких пациентов

являются также носителями и других аллелей, например DQB*05:03 или DQB1*03:1 [13]. Более того, у больных ИАП с выявленной DRB1*04:02 аллелью главный комплекс гистосовместимости HLA II класса может формировать комплекс с одним или двумя пептидами, полученными путём процессинга молекулы клеточной адгезии Дсг3. Это специфичное пептидное взаимодействие детерминировано первичной заменой аминокислот в 70-й и 71-й позициях. Сформированный пептидный комплекс в последующем стимулирует специфические Т-клетки, секретирующие цитокины. Этот механизм запускает продукцию Дсг3-специфичных аутоантител, направленных на молекулы адгезии кератиноцитов, что клинически проявляется формированием интраэпидермального пузыря [12]. Таким образом, целью нашей работы явилась оценка наиболее релевантных для развития ИАП аллелей, вносящих огромный вклад в развитие акантолиза у таких больных.

Согласно нескольким исследованиям, Дсг-специфические Т-клетки, полученные *in vitro* у больных ИАП, не только распознавали несколько фрагментов внеклеточных частей Дсг у одного и того же пациента, но и преобладающий эпитоп авторам выявить так и не удалось [11, 14, 15].

Две гипотезы могут объяснить это наблюдение. Первая говорит о том, что первоначальный ответ Т-клеток может быть ограничен одной детерминантой, но впоследствии может происходить их распространение, что приводит к разнообразному репертуару эпитопов/пептидов [16, 17]. Вторая гипотеза утверждает, что инициирование заболевания запускается несколькими пептидами, полученными из одного и того же белка. Идентификация пептидов, стимулирующих Т-клетки, полученных из Дсг, может стать ключевым шагом на пути к разработке терапевтических стратегий предотвращения их распознавания Т-клетками, тем самым препятствуя продукции аутоантител и повреждению тканей при тяжёлых аутоиммунных буллёзных дерматозах [7].

Ограничения исследования

Из ограничений можно отметить недостаточно большой объём выборки больных, что не исключает появления систематических ошибок в исследовании случай-контроль.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно нашему исследованию, HLA-DRB1*4 и DRB1*14 аллели статистически значимо чаще выявлялись у больных ИАП по сравнению со здоровыми донорами и могли бы рассматриваться в качестве потенциальных генетических биомаркеров, предрасполагающих к развитию заболевания, в то время как HLA-DRB1*11 и DRB1*15 аллели, наоборот, достоверно чаще встречались в группе здоровых доноров

и, следовательно, являлись защитными для российской популяции. Однако для оценки частоты тех или иных HLA аллелей необходимы дальнейшие исследования на большей выборке больных, поскольку DR-молекулы полиморфны.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: *А.А. Лепехова* — написание статьи, обзор литературы, статистическая обработка, анализ групп исследования; *О.Ю. Олисова* — поисково-аналитическая работа, наблюдение за больными истинной акантолитической пузырчаткой, одобрение направления рукописи на публикацию, критический анализ исследования; *Н.Л. Шимановский* — лабораторные исследования HLA методами секвенирования и ПЦР, критический анализ исследования; *А.С. Духанин* — лабораторные исследования HLA методами секвенирования и ПЦР, критический анализ исследования, интерпретация и оценка полученных результатов; *Н.П. Теплюк* — критический анализ исследования, наблюдение за больными истинной акантолитической пузырчаткой, оценка полученных результатов.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The research was carried out at the expense of the organization's budgetary funds.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors contribution. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. *A.A. Lepekhova* — writing an article, literature review, statistical processing, analysis of study groups; *O.Y. Olishova* — search and analytical work, observation of patients with true acantholytic pemphigus, approval of the direction of the manuscript for publication, critical analysis of the study; *N.L. Shimanovsky* — conducting HLA research methods in the laboratory (sequencing, PCR), critical analysis of the study; *A.S. Dukhanin* — conducting HLA research methods in the laboratory (sequencing, PCR),

critical analysis of the study, interpretation and evaluation of the results; *N.P. Teplyuk* — critical analysis of the study,

observation of patients with true acantholytic pemphigus, evaluation of the results obtained.

ЛИТЕРАТУРА

1. Petzl-Erler M.L. Beyond the HLA polymorphism: a complex pattern of genetic susceptibility to pemphigus // *Genet Mol Biol.* 2020. Vol. 43, N 3. P. e20190369. doi: 10.1590/1678-4685-gmb-2019-0369
2. Scarsella L., Pollmann R., Amber K.T. Autoreactive T cells in pemphigus: perpetrator and target // *Ital J Dermatol Venerol.* 2021. Vol. 156, N 2. P. 124–133. doi: 10.23736/S2784-8671.20.06706-1
3. Kridin K., Schmidt E. Epidemiology of pemphigus // *JID Innov.* 2021. Vol. 1, N 1. P. 100004. doi: 10.1016/j.xjidi.2021.100004
4. Salviano-Silva A., Becker M., Augusto D.G., et al. Genetic association and differential expression of HLA Complex Group lncRNAs in pemphigus // *J Autoimmun.* 2021. N 123. P. 102705. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102705
5. Kulski J.K., Shiina T., Dijkstra J.M. Genomic diversity of the major histocompatibility complex in health and disease // *Cells.* 2019. Vol. 8, N 10. P. 1270. doi: 10.3390/cells8101270
6. Zivanovic D., Bojic S., Medenica L., et al. Human leukocyte antigen class II (DRB1 and DQB1) alleles and haplotypes frequencies in patients with pemphigus vulgaris among the Serbian population // *HLA.* 2016. Vol. 87, N 5. P. 367–374. doi: 10.1111/tan.12796
7. Loiseau P., Lecleach L., Prost C., et al. HLA class II polymorphism contributes to specify desmoglein derived peptides in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus // *J Autoimmun.* 2000. Vol. 15, N 1. P. 67–73. doi: 10.1006/jaut.2000.0388
8. Carcassi C., Cottoni F., Floris L., et al. HLA haplotypes and class II molecular alleles in Sardinian and Italian patients with pemphigus vulgaris // *Tissue Antigens.* 1996. Vol. 48, N 6. P. 662–667. doi: 10.1111/j.1399-0039.1996.tb02689.x
9. Gonzalez-Escribano M.F., Jimenez G., Walter K., et al. Distribution of HLA class II alleles among Spanish patients with pemphigus vulgaris // *Tissue Antigens.* 1998. Vol. 52. P. 275–278. doi: 10.1111/j.1399-0039.1998.tb03043.x
10. Lombardi M.L., Mercurio O., Tecame G., et al. Molecular analysis of HLA DRB1 and DQB1 in Italian patients with pemphigus vulgaris // *Tissue Antigens.* 1996. Vol. 47, N 3. P. 228–230. doi: 10.1111/j.1399-0039.1996.tb02545.x
11. Veldman C.M., Gebhard K.L., Uter W., et al. T cell recognition of desmoglein 3 peptides in patients with pemphigus vulgaris and healthy individuals // *J Immunol.* 2004. Vol. 172, N 6. P. 3883–3892. doi: 10.4049/jimmunol.172.6.3883
12. Slomov E., Loewenthal R., Goldberg I., et al. Pemphigus vulgaris in Jewish patients is associated with HLA-A region genes: mapping by microsatellite markers // *Hum Immunol.* 2003. Vol. 64, N 8. P. 771–779. doi: 10.1016/s0198-8859(03)00092-2
13. Miyagawa S., Amagai M., Niizeki H., et al. HLA-DRB1 polymorphisms and autoimmune responses to desmogleins in Japanese patients with pemphigus // *Tissue Antigens.* 1999. Vol. 54, N 4. P. 333–340. doi: 10.1034/j.1399-0039.1999.540402.x
14. Holstein J., Solimani F., Baum C., et al. Immunophenotyping in pemphigus reveals a Th17/Tfh17 cell-dominated immune response promoting desmoglein1/3-specific autoantibody production // *J Allergy Clin Immunol.* 2021. Vol. 147, N 6. P. 2358–2369. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.008
15. Lin M.S., Swartz S.J., Lopez A., et al. Development and characterization of desmoglein-3 specific T cells from patients with pemphigus vulgaris // *J Clin Invest.* 1997. Vol. 99, N 1. P. 31–40. doi: 10.1172/JCI119130
16. Lehmann P.V., Sercarz E.E., Forsthuber T., et al. Determinant spreading and the dynamics of the autoimmune T-cell repertoire // *Immunology Today.* 1993. Vol. 14, N 5. P. 203–208. doi: 10.1016/0167-5699(93)90163-F
17. Drenovska K., Ivanova M., Vassileva S., et al. Association of specific HLA alleles and haplotypes with pemphigus vulgaris in the Bulgarian population // *Front Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 901386. doi: 10.3389/fimmu.2022.901386

REFERENCES

1. Petzl-Erler M.L. Beyond the HLA polymorphism: A complex pattern of genetic susceptibility to pemphigus. *Genet Mol Biol.* 2020;43(3):e20190369. doi: 10.1590/1678-4685-gmb-2019-0369
2. Scarsella L, Pollmann R, Amber KT. Autoreactive T cells in pemphigus: perpetrator and target. *Ital J Dermatol Venerol.* 2021;156(2):124–133. doi: 10.23736/S2784-8671.20.06706-1
3. Kridin K, Schmidt E. Epidemiology of pemphigus. *JID Innov.* 2021;1(1):100004. doi: 10.1016/j.xjidi.2021.100004
4. Salviano-Silva A, Becker M, Augusto DG, et al. Genetic association and differential expression of HLA Complex Group lncRNAs in pemphigus. *J Autoimmun.* 2021;(123):102705. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102705
5. Kulski JK, Shiina T, Dijkstra JM. Genomic diversity of the major histocompatibility complex in health and disease. *Cells.* 2019;8(10):1270. doi: 10.3390/cells8101270
6. Zivanovic D, Bojic S, Medenica L, et al. Human leukocyte antigen class II (DRB1 and DQB1) alleles and haplotypes frequencies in patients with pemphigus vulgaris among the Serbian population. *HLA.* 2016;87(5):367–374. doi: 10.1111/tan.12796
7. Loiseau P, Lecleach L, Prost C, et al. HLA class II polymorphism contributes to specify desmoglein derived peptides in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Autoimmun.* 2000;15(1):67–73. doi: 10.1006/jaut.2000.0388
8. Carcassi C, Cottoni F, Floris L, et al. HLA haplotypes and class II molecular alleles in Sardinian and Italian patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens.* 1996;48(6):662–667. doi: 10.1111/j.1399-0039.1996.tb02689.x
9. Gonzalez-Escribano MF, Jimenez G, Walter K, et al. Distribution of HLA class II alleles among Spanish patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens.* 1998;52:275–278. doi: 10.1111/j.1399-0039.1998.tb03043.x
10. Lombardi ML, Mercurio O, Tecame G, et al. Molecular analysis of HLA DRB1 and DQB1 in Italian patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens.* 1996;47(3):228–230. doi: 10.1111/j.1399-0039.1996.tb02545.x
11. 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(6):3883–3892. doi: 10.4049/jimmunol.172.6.3883

12. Slomov E, Loewenthal R, Goldberg I, et al. Pemphigus vulgaris in Jewish patients is associated with HLA-A region genes: mapping by microsatellite markers. *Hum Immunol.* 2003;64(8):771–779. doi: 10.1016/s0198-8859(03)00092-2

13. Miyagawa S, Amagai M, Niizeki H, et al. HLA-DRB1 polymorphisms and autoimmune responses to desmogleins in Japanese patients with pemphigus. *Tissue Antigens.* 1999;54(4):333–340. doi: 10.1034/j.1399-0039.1999.540402.x

14. Holstein J, Solimani F, Baum C, et al. Immunophenotyping in pemphigus reveals a Th17/Tfh17 cell-dominated immune response promoting desmoglein1/3-specific autoantibody pro-

duction. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(6):2358–2369. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.008

15. Lin MS, Swartz SJ, Lopez A, et al. Development and characterization of desmoglein-3 specific T cells from patients with pemphigus vulgaris. *J Clin Invest.* 1997;99(1):31–40. doi: 10.1172/JCI119130

16. Lehmann PV, Sercarz EE, Forsthuber T, et al. Determinant spreading and the dynamics of the autoimmune T-cell repertoire. *Immunology Today.* 1993;14(5):203–208. doi: 10.1016/0167-5699(93)90163-F

17. Drenovska K, Ivanova M, Vassileva S, et al. Association of specific HLA alleles and haplotypes with pemphigus vulgaris in the Bulgarian population. *Front Immunol.* 2022;13:901386. doi: 10.3389/fimmu.2022.901386

ОБ АВТОРАХ

*** Лепехова Анфиса Александровна**, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4365-3090>;
eLibrary SPIN: 3261-3520;
e-mail: anfisa.lepehova@yandex.ru

Олисова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Шимановский Николай Львович, д.м.н., профессор,
член-корр. РАН;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8887-4420>;
eLibrary SPIN: 5232-8230;
e-mail: shiman@rsmu.ru

Духанин Александр Сергеевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2433-7727>;
eLibrary SPIN: 5028-6000;
e-mail: das03@rambler.ru

Теплюк Наталия Павловна, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5800-4800>;
eLibrary SPIN: 8013-3256;
e-mail: teplyukn@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS' INFO

*** Anfisa A. Lepekhova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 8 build 2 Trubetskaya street, Moscow 119048, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4365-3090>;
eLibrary SPIN: 3261-3520;
e-mail: anfisa.lepehova@yandex.ru

Olga Yu. Olishova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Nikolai L. Shimanovskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8887-4420>;
eLibrary SPIN: 5232-8230;
e-mail: shiman@rsmu.ru

Alexander S. Dukhanin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2433-7727>;
eLibrary SPIN: 5028-6000;
e-mail: das03@rambler.ru

Natalia P. Teplyuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5800-4800>;
eLibrary SPIN: 8013-3256;
e-mail: teplyukn@gmail.com

* The author responsible for the correspondence