

кожи по здоровым тканям. Заключение патоморфологического исследования: «в препаратах определяются фрагменты кожи с наличием в дерме веретеновидных клеток, содержащих коричневый пигмент, местами строящих гнездоподобные структуры (рис. 2). Картина веретеновидно-клеточного голубого невуса, удалено по здоровым тканям».

В диагностике ГН важно учитывать в совокупности все клинические и дерматоскопические проявления. Цвет невуса зависит от анатомического уровня кожи, в котором он расположен, синий цвет может быть обнаружен как в меланоцитарных, так и немеланоцитарных образованиях [12]. А. Гарсиа-Рабаско и соавт. [13] описали редкий случай агрессивного поведения ГН волосистой части головы, где при магнитно-резонантной томографии была обнаружена внутричерепная опухоль, примыкающая к невусу с множественными отдаленными метастазами. Позднее было установлено, что опухоль является меланомой. Незадолго до этого, в 2001 г., группа ученых [14] исследовала 10 случаев клинического наблюдения так называемого злокачественного ГН, было выявлено, что у 6 больных новообразование – меланома, которая клинически имитировала ГН, у 2 больных меланомы возникли на фоне простого ГН, у 2 – меланомы развились на фоне клеточного ГН.

Таким образом, ГН требует внимательного отношения и грамотного проведения дифференциальной диагностики.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Кубанова А.А., Мартынов А.А. Место злокачественных новообразований кожи в структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2007; 6: 19–24.
- [Kubanova A.A., Martynov A.A. Role of malignant tumors of the skin cancer incidence in the structure of the population of the Russian Federation. *Journal of Dermatology and Venereology (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 2007; 6: 19–24. (in Russian)].
- Loghavi S., Curry J.L., Torres-Cabala C.A., Ivan D., Patel K.P., Mehrotra M., et al. Melanoma arising in association with blue nevus: a clinical and pathologic study of 24 cases and comprehensive review of the literature. *Mod. Pathol.* 2014; 27(11): 1468–78. doi: 10.1038/modpathol.2014.62.
- Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. *Дерматоонкология*. М.: Медицина для всех; 2005.
- [Galil-Ogly G.A., Molochkov V.A., Sergeev Yu.V. *Dermatoonkologiya*. Moscow: Health for all (Meditsina dlya vsekh); 2005. (in Russian)].
- Молочков В.А., Демидов Л.В. *Меланоцитарные невусы и меланома кожи*. Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2012.
- [Molochkov V.A., Demidov L.V. *Melanocytic nevus and melanoma skin*. Manual for practicing physicians. Moscow: Litterra; 2012. (in Russian)].
- Молочков В.А., Махнева Н.В., Белова И.И., Сухова Т.Е. Гигантский врожденный меланоцитарный невус. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2005; 2: 4–7.
- [Molochkov V.A., Makhneva N.V., Belova I.I., Sukhova T.E. Giant congenital melanocytic nevus. *Russian journal of skin and venereal diseases (Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney)*. 2005; 2: 4–7. (in Russian)].
- Sanada S., Higaki K., Torii Y., Higashi T., Yamaguchi R., Nakamura Y., Yano H. Malignant melanoma arising in a plaque-type blue nevus. *Pathol. Int.* 2012; 62(11): 749–53.
- Харатишвили Т.К., Бельшева Т.С., Вишневецкая Я.В., Колобяков А.А., Алиев М.Д. Особенности дифференциальной диагностики меланомы кожи современными неинвазивными методами визуализации. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2010; 2: 5–14.
- [Kharatishvili T.K., Belysheva T.S., Vishnevskaya Ya.V., Kolobyakov A.A., Aliev M.D. Features of the differential diagnosis of melanoma modern non-invasive imaging techniques. *Modern problems of dermatology, immunology and medical cosmetology (Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i ivrachebnoy kosmetologii)*. 2010; 2: 5–14. (in Russian)].
- Sakamoto S., Oiso N., Narita T., Kawada A. Blue nevus with a dermoscopic appearance of peripheral streaks with branches. *Case Rep. Dermatol.* 2014; 6(1): 66–8. doi: 10.1159/000360215
- Kachare S.D., Agle S.C., Englert Z.P., Zervos E.E., Vohra N.A., Wong J.H., Fitzgerald T.L. Malignant blue nevus: clinicopathologically similar to melanoma. *Am. Surg.* 2013; 79(7): 651–6.
- Spring P., Perrier P., Erba P., Hagmann P., Mihm M.C., Hohl D. Large agminated cellular «plaque-type» blue nevus surround the ear: a case and review. *Dermatology*. 2013; 227(1): 21–5.
- Yeh I., Fang Y., Busam K.J. Melanoma arising in a large plaque-type blue nevus with subcutaneous cellular nodules. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012; 36(8): 1258–63.
- Oliveira A., Arzberger E., Massone C., Zalaudek I., Fink-Puches R., Hofmann-Wellenhof R. Melanoma and satellite blue papule. *Dermatol. Pract. Concept.* 2014; 4(3): 63–6.
- Garcia-Rabasco A., Marin-Bertolin S., Esteve-Martinez A., Alegre-de-Miquel V. Dermal melanocytosis of the scalp associated to intracranial melanoma: malignant blue nevus, neurocutaneous melanosis, or neurocristic cutaneous hamartoma? *Am. J. Dermatopathol.* 2012; 34(2): 177–81. doi: 10.1097/DAD.0b013e31821f2ea5.
- Granter S.R., McKee P.H., Calonje E., Mihm M.C., Busam K. Melanoma associated with blue nevus and melanoma mimicking cellular blue nevus: a clinicopathologic study of 10 cases on the spectrum of so-called “malignant blue nevus”. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25(3): 316–23.

Поступила 17.07.15
Received 17.07.15

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК

Роль кальциевых насосов аппарата Гольджи и иммунной системы в патогенезе семейной доброкачественной пузырьчатки Гужеро–Хейли–Хейли

Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В.

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского Минздрава Московской области, 129110, г. Москва, Россия

Болезнь Хейли–Хейли – редкий персистирующий аутосомно-доминантный наследственный везикуло-буллезный дерматоз, характеризующийся супрабазальным нарушением связи между клетками эпидермиса. В основе патогенеза лежат мутации в локусе гена АТР2С1, кодирующего секреторные проводящие пути Ca²⁺/Mn²⁺-АТФазе. Предполагают, что увеличение концентрации цитозольного кальция и уменьшение ее в аппарате Гольджи приводит к снижению гликозилирования и неправильному расположению молекул межклеточной адгезии эпидермиса, что может служить причиной акантолиза. Тем не менее отсутствие корреляции клинической картины с типом мутаций позволя-

ет предположить существование дополнительных патогенетических факторов, способствующих манифестации болезни, включая иммунный ответ. Приведен обзор литературы, посвященной роли кальциевых насосов аппарата Гольджи и иммунной системы в патогенезе болезни Хейли–Хейли.

Ключевые слова: болезнь Хейли–Хейли; кальциевые насосы; иммунная система.

Для цитирования: Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. Роль кальциевых насосов аппарата Гольджи и иммунной системы в патогенезе семейной доброкачественной пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18(6): 18-25.

ROLE OF GOLGI COMPLEX CALCIUM PUMPS AND THE IMMUNE SYSTEM IN THE PATHOGENESIS OF GOUGEROT-HAILEY-HAILEY'S FAMILIAL BENIGN PEMPHIGUS

Makhneva N.V., Chernysh E.S., Beletskaya L.V.

M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, 129110, Moscow, Russia

Hailey-Hailey's disease is a rare persistent autosomal dominant hereditary vesiculo-bullous dermatosis characterized by suprabasal link disorders between epidermal cells. Mutations in ATP2C1 gene locus, coding for Ca²⁺/Mn²⁺ ATPase secretory pathways, play pivotal role in its pathogenesis. Increase of the cytosol calcium concentration and its decrease in Golgi complex are presumed to lead to glycosylation reduction and improper location of epidermal cell adhesion molecules, which can lead to acantholysis. The absence of correlation between the clinical picture and mutation type suggest the existence of other pathogenetic factors, promoting disease manifestation, including the immune response. A review of literature on the role of Golgi complex Ca pumps and the immune system in the pathogenesis of Hailey-Hailey's disease is presented.

Key words: Hailey-Hailey's disease; calcium pump; immune system.

Citation: Makhneva N.V., Chernysh E.S., Beletskaya L.V. Role of Golgi complex calcium pumps and the immune system in the pathogenesis of Gougerot-Hailey-Hailey's familial benign pemphigus. *Russian journal of skin and venereal diseases (Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney)*. 2015; 18(6): 18-25. (in Russian)

Семейная доброкачественная хроническая пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли (болезнь Хейли–Хейли) – редкий хронический аутосомно-доминантный наследственный везикуло-буллезный дерматоз. Более полувека прошло с момента первого описания клинических случаев болезни Хейли–Хейли французским ученым Н. Gougerot (1933) [1] и американскими учеными W. Howard и Н.Е. Hailey (1939) [2]. Ранее этот дерматоз относили к буллезной разновидности фолликулярного дискератоза Дарье или к одной из форм хронической вегетирующей пиодермии [3]. Накопленные клинические наблюдения и изучение болезни на молекулярном уровне позволили выделить семейную доброкачественную хроническую пузырчатку Гужеро–Хейли–Хейли в качестве самостоятельного заболевания. Основным механизмом развития болезни Хейли–Хейли является широко распространенная диссоциация кератиноцитов (акантолиз) супрабазальных слоев эпидермиса [4]. Ультраструктурное исследование продемонстрировало в акантолитических клетках перинуклеарную агрегацию промежуточных филаментов кератина, оторвавшихся от десмосом [4]. Показано, что такие морфологические изменения возникают в результате мутаций в локусе гена *ATP2C1*, кодирующего белок I секреторно-проводящего пути Ca²⁺/Mn²⁺ аденозинтрифосфатазы (human secretory pathway Ca²⁺/Mn²⁺ ATPase – hSPCA1) аппарата Гольджи [5]. Этот белок необходим для активного транспорта (насоса) ионов кальция и марганца через мембраны аппарата Гольджи и контроля внутриклеточного гомеостаза этих катионов [6]. Описано значительное количество патологических вариантов,

рассеянных по всему гену *ATP2C1*, большинство из которых нонсенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания и мутации сайта сплайсинга [6], однако считают, что именно гаплонедостаточность hSPCA1 является наиболее вероятным механизмом, лежащим в основе патогенеза болезни Хейли–Хейли [6, 7]. При этом результаты исследований подтверждают высокую аллельную гетерогенность и отсутствие кластеризации мутаций гена *ATP2C1* у больных болезнью Хейли–Хейли среди популяций народов разных стран мира, тем самым поддерживая теорию отсутствия локуса гетерогенности при болезни Хейли–Хейли [6].

I. Современное представление о секреторно-проводящих путях кальциевых АТФаз, генах и протеинах кальциевых помп аппарата Гольджи (SPCA1) в эукариотических клетках

В настоящее время в клетках млекопитающих различают три класса кальциевых (Ca²⁺) транспортных аденозинтрифосфатаз (АТФаз): плазматической мембраны (plasma membrane Ca²⁺-transport ATPase, PMCA), сарко(эндо)плазматического ретикулума (sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-transport ATPase, SERCA) и аппарата Гольджи (Golgi-associated secretory pathway Ca²⁺-transport ATPase, SPCA) (рис. 1) [8]. По своему строению все кальциевые АТФазы представляют собой мономерные белки, различающиеся по молекулярной массе [8]. Главной функцией этих насосов является поддержание гомеостаза кальция в клетках. Концентрация ионов кальция в цитоплазме клеток составляет всего 50–100 нМ (5 · 10⁻⁸ – 1 · 10⁻⁷ М), тогда как в окружающей клетку среде она равна примерно 3 мМ (3 · 10⁻³ М) [8]. Насосы поддерживают эту разницу в концентрации путем переноса ионов кальция из клетки во внеклеточную жидкость или внутриклеточные депо кальция за счет энергии гидролиза АТФ (аденозинтрифосфат). Этот процесс в цитоплазме клеток создает возможность регуляции клеточных функций путем увеличения или уменьшения проницаемости клеточных мембран для Ca²⁺ [8]. Так, высвобождение кальция в цитоплазму является внутриклеточной

Сведения об авторах:

Махнева Наталья Викторовна, доктор мед. наук (makhneva@mail.ru); Черныш Екатерина Сергеевна, аспирант; Белецкая Людмила Вячеславовна, доктор мед. наук, профессор.

Corresponding author:

Makhneva Natalia, MD, PhD, DSc, prof. (makhneva@mail.ru) ORCID ID0000-0001-6238-1804.

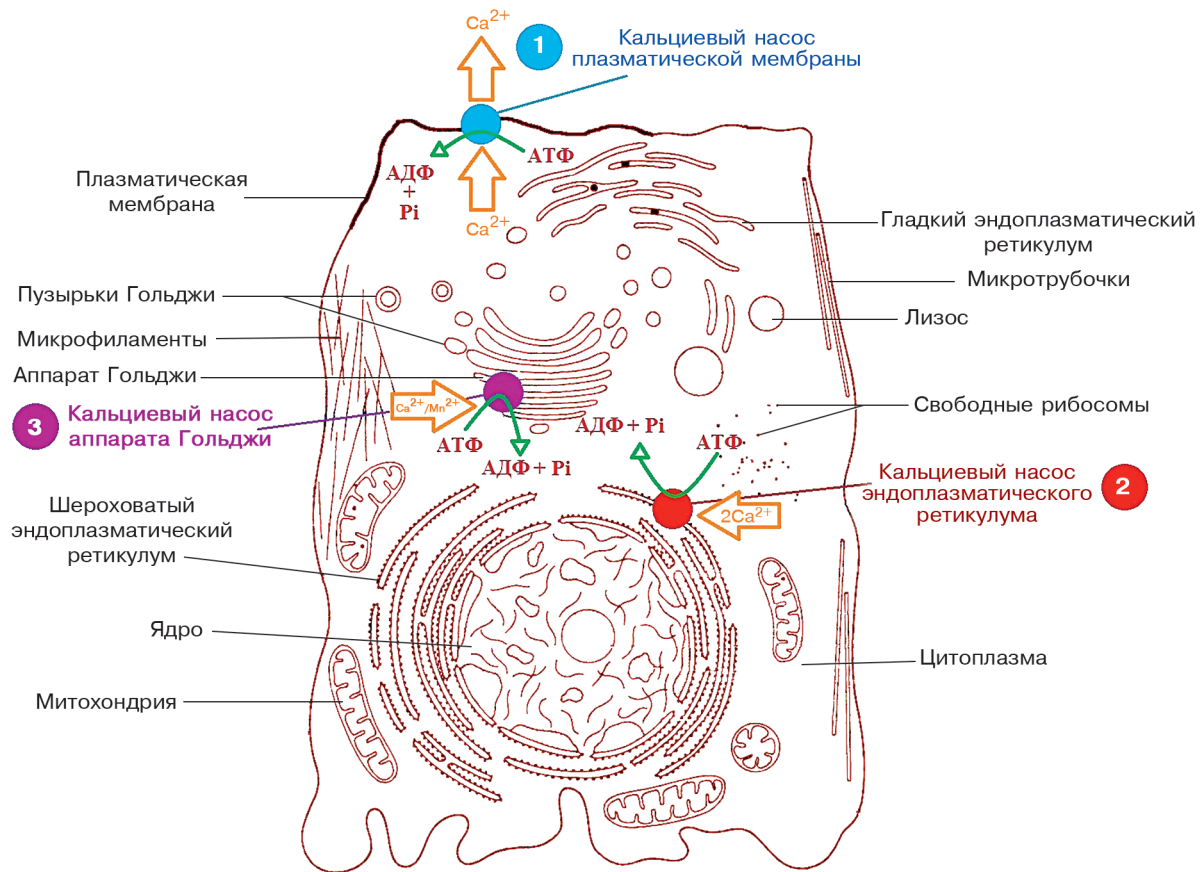


Рис. 1. Схематическое изображение строения клетки и месторасположения в ней кальциевых помп:

1 – кальциевый насос плазматической мембраны (Plasma Membrane Calcium ATPase, PMCA); 2 – кальциевый насос сарко(эндо)плазматического ретикула (sarco(endo)plasmic reticulum Ca-ATPase, SERCA); 3 – кальциевый насос аппарата Гольджи (secretory pathway Ca-ATPase, SPCA). АТФ – аденозинтрифосфат, АДФ – аденозиндифосфат, Pi – неорганический фосфат.

сигнализацией для целого спектра физиологических процессов, контроль за которыми осуществляется путем изменения амплитуды, частоты и субклеточной локализации цитозольного сигнала Ca^{2+} [8]. Внутриклеточные запасы кальция необходимы для процессов нормального синтеза, гликозилирования, сортировки и деструкции белков, а следовательно для участия в процессах нормальной адгезии, дифференцировки и пролиферации клетки [9, 10]. Эндоплазматический ретикулум ранее рассматривали как основное агонистчувствительное депо внутриклеточного Ca^{2+} [11, 12]. Однако эксперименты с использованием экворина (белок медузы *Aequorea victoria*, люминесцирующий в присутствии ионов кальция) показали, что комплекс Гольджи также способен функционировать как депо Ca^{2+} [13]. Мембраны аппарата Гольджи активно накапливают Ca^{2+} , используя как тапсигаргинчувствительные насосы, такие как SPCA [13, 14]. Первая молекулярная идентификация кальциевой помпы аппарата Гольджи произошла в 1989 г. при клонировании дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* (рис. 2) [15]. Выявленные секреторные пути Ca^{2+} -помп первоначально получили название PMR1 (plasma membrane ATPase-related) для АТФ-связанной плазматической мембраны [15]. С тех пор гомологичные PMR1 были обнаружены в других грибах, червях, насекомых, млекопитающих и даже в бактериях [10]. Предполагают, что эти насосы представляют собой наиболее древний и широко распространенный класс кальциевых насосов [15]. У млекопитающих кальциевые насосы, подобные PMR1, получили название SPCA1 (secretory pathway Ca^{2+} -transport

ATPase) [16]. У человека существует по крайней мере два SPCA-кодирующих гена: *ATP2C1* и *ATP2C2*, кодирующие SPCA1 и SPCA2 соответственно [17]. Анализ аминокислотной последовательности идентифицировал, что SPCA1 (как и дрожжевой PMR1) состоит из высококонсервативных доменов, присущих классу кальциевых АТФаз фосфорилированного типа (P-типе ATPase) [10]. Все белки SPCA1 содержат 10 гидрофобных сегментов, которые, как и в SERCA, образуют трансмембранные домены. При этом последовательность аминокислот SPCA1 короче, чем SERCA [18]. Как класс PMCA, класс SPCA/PMR1 обладает только одним из двух Ca^{2+} -связывающих участков, представленных в SERCA, и может транспортировать едино-временно только один из двух высокоаффинных ионов Ca^{2+} [7]. Тем не менее насосы SPCA как секреторный аппарат транспортирует из цитозоля (внутриклеточная жидкость) в полость аппарата Гольджи не только ион Ca^{2+} , но и ион Mn^{2+} за цикл [7]. Эта особенность является отличительной чертой SPCA от насосов SERCA и PMCA [9, 18]. SPCA1 транспортирует ионы Mn^{2+} с высоким сродством, причем человеческий белок SPCA1 является более селективным по отношению к транспорту Mn^{2+} , чем дрожжевой [19]. Помпы SPCA1 в дрожжевых культурах являются основным путем для удаления избытка Mn^{2+} из цитоплазмы [10]. Известно, что Mn^{2+} является важным кофактором для ряда ферментов, таких как супероксиддисмутаза (антиоксидант) и цитозольная аминопептидаза P (участник метаболизма брадикинина) [20, 21]. Высокие концентрации Mn^{2+} токсичны [22] и обладают нейротоксическим эффектом, приводя к прогрессирующему поражению центральной

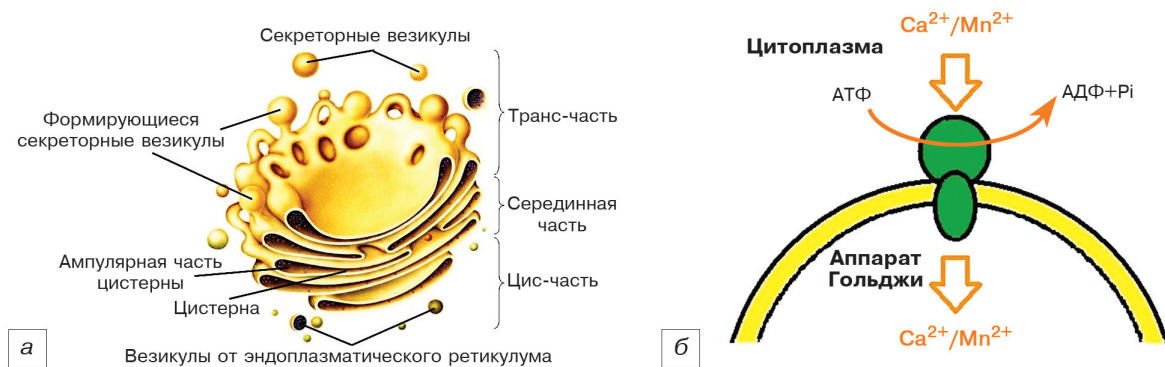


Рис. 2. Трехмерное изображение аппарата Гольджи (а) [http://www.mjb.pl/golgi-complex] и схематическое изображение в нем кальциевой помпы SPCA1 (б).

нервной системы. Возникающие неврологические расстройства могут иметь сходство с паркинсонизмом за счет ингибирования гидроксирования тирозина, который является конечной стадией синтеза дофамина [10]. Кроме того, на модели клеток феохромоцитомы крысы линии PC-12 продемонстрирована способность Mn^{2+} участвовать в клеточном апоптозе [10]. Ген *ATP2C1*, кодирующий SPCA1, локализуется на хромосоме человека 3q21 и состоит из 28 экзонов [23]. На С-терминальном конце пре-мРНК гена *ATP2C1* человека активны по крайней мере 4 различных сплайс-варианта, *ATP2C1a-d* [10, 23]. Так, мутационный анализ у пациентов болезнью Хейли–Хейли показал, что именно изоформа SPCA1c имеет очень ограниченную функциональную активность за счет исключения экзона 27 в SPCA1c [10]. Это, вероятно, приводит к появлению aberrантного белка Ca^{2+} -насоса и дефекту трансмембранного 10-го сегмента [10]. Наиболее выражено в эпидермальных кератиноцитах и в разной степени интенсивности (во многих тканях человека) экспрессируется мРНК *ATP2C1* (SPCA1) [7]. Считают, что ген *ATP2C1* выполняет жизненно важную функцию – «ведение домашнего хозяйства» (ген «домашнего хозяйства» – housekeeping) [10]. Локализуются белки SPCA1 преимущественно на мембранах трансверхности аппарата Гольджи и, возможно, в его секреторных везикулах [10]. Кроме того, аппарат Гольджи содержит несколько разных люминальных кальцийсвязанных протеинов, таких как Cab45, CALNOC (nucleobindin), p54/NEFA и calumenin [10]. Наряду с кальцийсвязанными протеинами эндотелиального ретикулума и секреторных везикул, субклеточные компартменты аппарата Гольджи могут выступать в качестве активных накопителей (хранилище) кальция [10]. Интересно, что кератиноциты человека для наполнения кальцием комплекса Гольджи в основном используют кальциевые насосы SPCA1 [10]. Продемонстрировано, что 67% поглощения Ca^{2+} в кератиноцитах приходится на тапсигаргиннечувствительные SPCA, что наводит на мысль о присутствии в значительном количестве транскриптов *ATP2C1* в этих клетках [10]. Существенный вклад насосов SPCA в поглощении и накоплении кальция в аппарате Гольджи в кератиноцитах позволяет понять связь мутационного гена *ATP2C1* с преимущественным поражением кожи у больных болезнью Хейли–Хейли [5]. В интактных и поврежденных участках кожи пациентов данной патологией не выявлено различий в экспрессии мРНК *ATP2C1* [5]. Тем не менее участие гена *ATP2C1* в клеточной архитектонике и структуре разных тканей и органов предполагает вероятность развития экстраклеточных поражений у больных болезнью Хейли–Хейли, что требует углубленного

изучения процесса [5]. Учитывая сложности в воспроизведении модели болезни Хейли–Хейли на животных, изучение механизмов ее развития осуществляется путем проведения экспериментальных работ на культуральных моделях с использованием SPCA1-истощенных кератиноцитов или первичной линии кератиноцитов, полученных от больных болезнью Хейли–Хейли [10]. Кроме того, всесторонний анализ истории клинического развития и результатов молекулярно-биологических исследований, проводимых на биоматериалах пациентов, позволяют понять глубину происходящих событий в организме человека.

II. Гаплонедостаточность кальциевых насосов SPCA1 и болезнь Хейли–Хейли

Ряд исследователей связывают снижение уровня кальциевого насоса SPCA1 с изменением в регуляции процесса апоптоза и увеличением реактивных форм кислорода у мышей и первичной линии кератиноцитов человека, полученных из кожи пациентов болезнью Хейли–Хейли [24]. Предполагают, что гаплонедостаточность SPCA1 происходит путем нонсенсопосредованного распада мРНК мутантного аллеля [7]. Однако эксперименты с точечными (генными) мутациями в последовательности комплементарной ДНК hSPCA1d и изучением экспрессии ряда мутантных белков (L341P, C344Y, C411R, T570I, G789R) в культуре клеток линии COS-1 (фибробласты зеленой африканской мартышки) продемонстрировали, что низкий уровень экспрессии изучаемых мутантных белков не является результатом снижения уровня мРНК [7]. Вероятно, неконсервативные мутации вызывают структурное расстройство hSPCA1-белка, приводящее либо к ненормальному фолдингу (сворачиванию) белка, либо к дестабилизации правильно сложенного белка, таким образом делая его чувствительным к эндоплазматическому ретикулоопосредованному контролю качества. Подобное явление наблюдали ранее, когда делеция или специфическая замена нескольких аминокислотных остатков была произведена в N-терминальный конец SERCA1 [7]. При этом мутации не оказывали эффекта на транскрипцию, трансляцию или интеграцию протеина в мембране. Однако индуцированная деградация белка происходила быстрее, чем в диком (природном) типе гена. Выявление подобных мутантных белков, правильно локализованных в аппарате Гольджи в культуре COS-1 клеток, поддерживают гипотезу о том, что аминокислотные замены могут индуцировать аномально быстрыми темпами деградацию (распад) мутантных белков, часть из которых избегает эндоплазматический ретикулоопосредованный контроль качества. Выявленная чувствительность эпидермальных клеток к уровню hSPCA1 под-

тверждает теорию гапло-недостаточности как механизма доминантного наследования болезни Хейли–Хейли [7]. Как было выше указано, гомеостаз ионов кальция играет важную роль в нормальной жизнедеятельности кератиноцитов [10]. Ранее предполагали, что в нормальной коже градиент Ca^{2+} в кератиноцитах верхних слоев эпидермиса в 4 раза выше, чем в базальном слое [10]. Высокая экстрацеллюлярная концентрация Ca^{2+} оказывает важное влияние на процессы дифференцировки, адгезии и подвижности кератиноцитов [10]. В последующем электронно-зондовый микроанализ (ЕРМА) эпидермиса продемонстрировал, что содержание кальция в кератиноцитах базального слоя выше, чем в верхних слоях нормального эпидермиса [25]. Это удивительный факт, противоположный общепринятому мнению о возрастании уровня кальция с клеточной дифференцировкой от пролиферативного активного базального слоя до рогового слоя [25]. Исследования ряда авторов показали, что при болезни Хейли–Хейли концентрация Ca^{2+} в клетках базального слоя эпидермиса в пораженных участках кожи значительно ниже по сравнению со здоровой кожей человека [10, 25]. В пораженных участках кожи во всех слоях эпидермиса отмечен и низкий уровень содержания натрия [25]. В интактных участках кожи больных болезнью Хейли–Хейли концентрация Ca^{2+} в клетках базального слоя и содержания натрия во всех слоях соответствует норме [25]. В пределах нормы и относительно постоянное содержание углерода [25]. Как известно, насос SPC1 также транспортирует ионы марганца в люмен аппарата Гольджи [9, 10]. Однако маловероятно, что болезнь Хейли–Хейли связана с нарушением транспорта Mn^{2+} , так как мутации в кальциевом насосе SERCA2 , у которого отсутствует функция транспорта Mn^{2+} , вызывают аналогичные буллезные изменения при болезни Дарье [9]. Хотя имеется очевидное отличие между болезнями Хейли–Хейли и Дарье: мутации в SPCA1 вызывают акантолиз, мутации в SERCA2 – акантолиз и апоптоз. Возможно, что эти тонкие различия в кератиноцитах могут быть связаны с нарушением Mn^{2+} гомеостаза или наличием разных функций кальциевых помп SPCA1 - против SERCA2 -контролируемых Ca^{2+} -депо [9]. Отсутствие на сегодняшний момент оценки уровня содержания Mn^{2+} в коже больных болезнью Хейли–Хейли, позволяет утверждать о главенствующей роли ионов Ca^{2+} в развитии этой болезни [9]. На моделях культуры кератиноцитов, полученных от пациентов болезнью Хейли–Хейли, продемонстрировано, что скорость заполнения аппарата Гольджи и максимальная концентрация в нем ионов Ca^{2+} снижены за счет увеличения цитозольной концентрации кальция [26]. Снижен также кальциевый ответ при увеличении внеклеточного Ca^{2+} по сравнению с нормальными клетками [26]. При этом суммарная концентрация Ca^{2+} существенно снижена в поверхностных слоях эпидермиса, а не в базальном слое эпидермиса и дерме [26]. Редукция концентрации люминального (полостного) Ca^{2+} аппарата Гольджи приводит к формированию функционально дефектных основных молекул межклеточной адгезии, таких как десмосомальные гликопротеины [26]. Неспособность последних структурно поддерживать интактные десмосомы приводит к разрыву межклеточных контактов кератиноцитов [26]. Данное наблюдение объясняет повышенную хрупкость непораженных (на вид «здоровых») участков кожи у больных болезнью Хейли–Хейли [26]. Известно, что регуляция комплекса кальциевых сигнальных путей в кератиноцитах происходит за счет пуриnergических рецепторов АТФ, которые передают экстрацеллюлярные кальциевые сигналы и «волны» кальция в цитозоль [25]. При этом активация рецептора P2X

(прямые кальциевые каналы) приводит к открытию кальциевых каналов; активация рецептора P2Y (G-белок-связанный АТФ-рецептор) вызывает образование инозитол-1,4,5-трифосфата (iP), мессенджера кальциевого сигнала. Продемонстрировано, что стимуляция рецепторов P2Y индуцирует пролиферацию и ингибирует миграцию кератиноцитов человека *in vitro* [25]. Экспрессия мРНК P2Y2 подавляется в дифференцированных кератиноцитах [25]. Эти данные позволяют предположить, что пролиферирующие нормальные кератиноциты человека используют P2Y -рецепторы, а дифференцированные кератиноциты – P2X -рецепторы для реагирования на АТФ-стимул [25]. Изучение локализации АТФ-рецепторов (P2Y1 , P2Y2 , P2X1 и P2X7) в поврежденных участках кожи больных болезнью Хейли–Хейли позволило выявить аномальное их распределение [25]. Самое главное – это отсутствие рецептора P2Y2 в плазматической мембране. Внутриклеточная локализация данного рецептора позволяет предположить потерю его функциональной способности в поврежденных кератиноцитах. Кроме того, P2X7 -рецептор (рецептор гибели клетки путем апоптоза) продемонстрировал интенсивное окрашивание в плазматической мембране акантолитических клеток. Это наводит на мысль о том, что апоптотический сигнальный путь может осуществляться через P2X7 -рецептор. Изменение градиента эпидермального кальция и нарушение экспрессии АТФ-рецептора приводит к нарушению процесса дифференциации. В совокупности все эти процессы повышают склонность к образованию пузырей и дефекту дифференцировки цитокератинов, в частности цитокератинов 14 и 10 [25]. Экспериментальная работа с применением культуральной модели болезни Хейли–Хейли (SPCA1 -истощенные кератиноциты – первичная культура нормальных кератиноцитов человека, трансфицированная геном ATP2C1 siRNA (small interfering RNA, малая интерферирующая РНК) продемонстрировала увеличение плотно прилегающих соединений, формирующих белки клаудины 1 и 4 (основные компоненты плотных контактов в формировании параклеточного барьера) даже при низкой концентрации кальция [27]. Однако кальциевый насос SPCA1 , способный регулировать уровни клаудинов 1 и 4, не оказывает влияния на уровни других десмосомальных белков (например, кадгерина, десмоплакины, десмоглеины, плакоглобин). Это свидетельствует о существовании разных механизмов регуляции белковых компонентов десмосомального аппарата [27]. Необычные результаты экспериментальной работы на культуральных моделях болезни Хейли–Хейли были продемонстрированы и другими авторами при изучении влияния гена ATP2C1 на конечную дифференцировку кератиноцитов [28]. Известно, что инволюкрин (белок кератиноцитов рогового слоя) экспрессируется в ответ на повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} [28]. Однако, несмотря на аномально высокий цитозольный уровень Ca^{2+} при данной патологии, обнаружено выраженное снижение экспрессии инволюкрина как при низких, так и высоких внеклеточных концентрациях Ca^{2+} по сравнению с контролем нормальных кератиноцитов. Снижение экспрессии данного белка в «страдающих» кератиноцитах, по-видимому, вызвано снижением в нем уровня мРНК. Последний рассматривают как результат усиления разрушения белкового мРНК. Кроме того, выявленная повышенная AP-1 (активирующий протеин-1) промоторная активность Ca^{2+} -чувствительного инволюкрина предполагает компенсаторно повышенный промоутер в условиях усиления деградации мРНК. Полученные данные позволяют

по новому оценить нарушения дифференцировки кератиноцитов при болезни Хейли–Хейли во взаимосвязи с процессами Ca²⁺-сигналикации [28]. Если SPCA1-истощенные кератиноциты демонстрируют увеличение плотно прилегающих соединений, формирующих белки клаудины 1 и 4, то реактивные формы кислорода провоцируют микроРНК-опосредованное снижение регуляции трансмембранного рецепторного белка человека (Notch homolog 1, translocation-associated – Drosophila, Notch1), внутриклеточного белка-ингибитора циклинзависимой киназы 1A (p21 Cwaf1/Cip1) и различную экспрессию изоформ р63-связывающего белка в кератиноцитах больных болезнью Хейли–Хейли [29]. Отмечено, что белки Notch1 и р63 являются частью регуляторной сигнальной сети, функция которой необходима для контроля пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, клеточной адгезии [29]. Ряд исследований предполагает, что экспрессия Notch1 и р63 может подавляться выраженным синтезом miR-125b (микроРНК, обладающие онкогенными свойствами), возрастание которого происходит под действием окислительного стрессзависимого механизма [30]. Это наводит на мысль, что окислительная стресс-опосредованная индукция miR-125b может играть определенную роль в патогенезе семейной пузырчатки, регулируя экспрессию факторов, играющих важную роль в пролиферации и дифференцировке кератиноцитов [30]. Кроме того, малоизвестно, что регуляторный фактор интерферона 6 (IRF6 – белок, функция которого связана с образованием соединительной ткани) также вовлечен в процесс пролиферации и дифференцировки кератиноцитов [31]. Результаты экспериментальной работы ряда авторов продемонстрировали, что на фоне нормального уровня SERCA2 происходит редукция (снижение) р63 и повышение уровня IRF6 в эпидермальной ткани больных болезнью Хейли–Хейли и SRCA1-дефицитных (истощенных) кератиноцитах [31]. Это свидетельствует о том, что ранее продемонстрированный компенсаторный механизм кальциевых насосов при болезни Дарье (SPCA1 для дефицитного SERCA2) не существует при болезни Хейли–Хейли (SERCA2 для дефицитного SPCA1) [31]. Более того, нарушение экспрессии р63 и IRF6, по-видимому, связано с гаплонедостаточностью SPCA1. При этом снижение уровня р63 является результатом выраженной экспрессии IRF6. Это предполагает существование механизма с вовлечением белков SPCA1, р63 и IRF6, которые могут играть роль в патогенезе болезни Хейли–Хейли [31]. Анализ результатов многочисленных исследований позволяет предположить, что хронический окислительный стресс комплекса Гольджи и/или эндоплазматической сети, являющийся результатом гаплонедостаточности SPCA1, может приводить к активации окислительного стрессового ответа кератиноцитов с преобладанием проапоптотического пути (хотя и не обязательно аутоапоптоза), приводящего к развитию акантолитических заболеваний кожи у человека, с преобладанием pro-survival-пути (выживания, самосохранения), ведущего к развитию опухолей у мышей [24]. Тем не менее выявленные общие черты в развитии двух фенотипически разных состояний позволяют предположить о существовании риска развития рака у пациентов болезнью Хейли–Хейли, особенно в случаях длительно существующих очагов поражения с последующей их трансформацией в плоскоклеточный рак или меланому [24]. Это подтверждается и клиническими наблюдениями [32–36]. Интересно, что к росту заболеваемости плоскоклеточным раком у возрастных мышей приводят гетерогенные мутации гена *ATP2C1*, который, как известно,

является основным геном у мышей, участвующим в гибели нуль-мутантных *Spcal^{-/-}* 10,5-дневных эмбрионов [37]. Однако исследования, проводимые на мышинных моделях *ATP2C1^{+/-}*, продемонстрировали отсутствие каких-либо доказательств болезни Хейли–Хейли, которые могли быть связаны с поздним началом ее клинических проявлений [37]. Это дает основание подтвердить существование дополнительных генетических или иных (негенетических) факторов, способствующих клиническим проявлениям болезни Хейли–Хейли [38, 39].

III. Иммунная система при болезни Хейли–Хейли: взгляд в будущее

Роль иммунной системы в патогенезе болезни Хейли–Хейли в настоящее время активно исследуется. Выявление иммунных комплексов в области формирования пузыря и в цитоплазме акантолитических клеток, а также слабоаффинных антител (IgG) к антигенам межклеточной субстанции эпидермиса в клинически интактных участках кожи больных болезнью Хейли–Хейли наводит на мысль об участии иммунной системы в развитии данного буллезного генодерматоза [40]. Природа выявленных иммунных комплексов пока неизвестна, однако любой вид иммунных комплексов, который локализуется в межклеточных пространствах многослойного плоского эпителия, может оказывать токсическое воздействие и приводить к разрушению межклеточных структур, в том числе десмосом, развитию акантолиза и образованию пузырей [40]. В местах локализации IgG можно наблюдать и фиксацию С3-компонента комплемента с одновременной фиксацией С3- и С4d-компонентов комплемента в зоне базальной мембраны [40]. Изолированное выявление комплемента без фиксации в той же локализации иммуноглобулина объясняется тем, что активация системы комплемента происходит не только при образовании иммунных комплексов, но и при ряде форм повреждения тканей и микробной инвазии. Отложения иммунных комплексов, содержащих иммуноглобулины и ранние компоненты комплемента, свидетельствуют о развитии иммунопатологического процесса и соответствуют состоянию пораженной кожи [41]. Кроме того, наличие в дерме пораженного участка кожи больных болезнью Хейли–Хейли воспалительного инфильтрата, представленного Т-лимфоцитами, и эффективность противовоспалительной или иммуносупрессивной терапии (глюкокортикостероиды, метотрексат, циклоспорин, дапсон, такролимус) указывают на патогенетическую роль клеточного иммунитета [42, 43]. Так, на фоне приема циклоспорина выявлено снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3⁺) в эпидермисе и дерме [44]. При этом супрессия Т-хелперов (CD4⁺) сопровождалась ростом Т-супрессоров (CD8⁺), клеток Лангерганса и CD1⁺-клеток, экспрессирующих HLA-DR [44]. Высказывают предположение, что, несмотря на молекулярные дефекты межклеточной адгезии на протяжении всего эпидермального пласта кожного покрова у больных болезнью Хейли–Хейли, манифестация патологического процесса возникает только под действием внешних факторов (например, трение, ушиб, УФ-облучение или инфекция), которые провоцируют иммуномодулирующий цитокиновый (интерлейкины – IL-2, IL-4, IL-8, фактор некроза опухолей, α и γ-интерферон) и лимфоцитарно-воспалительный ответ [45]. Кроме того, проводимые экспериментальные исследования по изучению молекулярных основ развития болезни Хейли–Хейли подтверждают важную роль провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 в регуляции экспрессии гена *ATP2C1* в гомеостазе и/или воспалении кожи [45]. Если участие клеточного иммуни-

тета в развитии болезни Хейли–Хейли очевидно, то роль гуморального ответа остается пока загадкой. В литературе имеются лишь единичные сообщения о выявлении в сыворотке больных болезнью Хейли–Хейли циркулирующих IgG-аутологических антител к антигенам межклеточной субстанции волосяных фолликулов, цитоплазмы кератиноцитов, сарколеммы гладкой мускулатуры кожи, эпителия пищевода обезьяны и мочевого пузыря крысы [40, 46–49]. Недавно представлены сведения о наличии десмоглеин- и десмоколлинспецифических антител у женщин, страдающих болезнью Хейли–Хейли [50, 51]. При этом IgG-антитела были специфичны для десмоглеинов 1, 3 и десмоколлинов 1, 2, которые, как известно, являются антигенами-мишенями при аутоиммунной пузырчатке [50, 51]. Интересно, что при динамическом наблюдении случая болезни Хейли–Хейли с наличием десмоглеинспецифических антител обнаружены IgG-аутологичные антитела к межклеточной субстанции многослойного эпителия в титре 1:400 только спустя месяцы при неоднократно ранее проводимых исследованиях с отрицательными результатами [50]. Данное наблюдение позволяет подтвердить мнение ряда авторов [40, 47, 51] о роли антител к антигенам межклеточной субстанции в развитии и течении болезни Хейли–Хейли. При этом пусковым механизмом, вероятно, вторичного аутоиммунного процесса, могут служить генетически деструктивные кератиноциты [45]. Известно, что кератиноциты обладают способностью индуцировать иммунную реакцию в ответ на эпидермальную агрессию со стороны внутренней и/или внешней среды [45, 52]. Иммунная реакция осуществляется за счет врожденного и адаптивного иммунитета посредством ряда цитокинов, таких как TLR7 и TLR9 (Toll-like receptor families) [52]. Считают, что нарушение иммунного ответа, ведущее к хронической активации TLR, может являться пусковым механизмом аутоиммунных процессов [52]. Предполагают, что подобный феномен может наблюдаться и при болезни Хейли–Хейли в ответ на потерю клеток к межклеточной адгезии [45]. Кератиноциты с заложенной деструктивной генетической программой при данной патологии могут служить началом вторичного аутоиммунного ответа *vis-à-vis* к некоторым белковым антигенным детерминантам межклеточного сцепления. Известно, что вторичный аутоиммунный ответ (выработка аутоантител) как феномен аутоиммунного процесса возникает, например, после клеточной деструкции, вызванной вирусом [45]. Таким образом, клинические наблюдения и результаты ряда экспериментальных работ свидетельствуют о возможном участии иммунной системы в развитии болезни Хейли–Хейли. Однако, какова истинная ее роль при данном генетически детерминированном состоянии, предстоит еще выяснить.

Заключение

Болезнь Хейли–Хейли – наследственный везикулобуллезный дерматоз, передающийся аутосомно-доминантным путем с различной генетической пенетрантностью. Достигнутые за последние годы успехи в изучении генетических причин и молекулярных механизмов заболевания продемонстрировали важную роль внутриклеточного кальция в регуляции межклеточных взаимодействий в эпидермисе. Предполагают, что увеличение концентрации цитозольного кальция и ее уменьшение в аппарате Гольджи приводит к снижению гликозилирования и дефектному расположению молекул межклеточной адгезии (десмосомальные протеины) эпидермиса [10]. Результатом последнего является повреждение десмосо-

мального аппарата, приводящего к развитию основного гистопатологического признака болезни Хейли–Хейли акантолизу. Новая генетическая концепция, выдвинутая на основании выявленных молекулярных конформаций, позволяет объяснить разнообразие клинических проявлений болезни Хейли–Хейли, причина которой лежит в гетерогенных мутациях гена *ATP2C1* (кальцийзависимая аденозинтрифосфатаза), кодирующего аденозинтрифосфат-питающие кальциевые насосы [5]. Так, возникшие на ранней стадии нормального эмбриогенеза постзиготные мутации *de novo*, благодаря соматической рекомбинации, приводят к локализованной популяции гетерозиготных клеток, что способствует локализованным (сегментарным) проявлениям болезни [53, 54]. При этом вне поражений кожа клинически и генетически является здоровой. В этих случаях заболевание имеет склонность к раннему проявлению и доброкачественному течению, а также протекать при отсутствии семейного анамнеза, без передачи последующим поколениям [53]. Постзиготные мутации, возникшие на ранних стадиях развития у гетерозиготных зародышей (эмбрионов), приводят в сегментарной области к потере гетерозиготности с формированием гомозиготного или гемизиготного состояния на фоне уже основных мутаций [53, 55–57]. В этих случаях заболевание имеет более тяжелое течение с выраженными клиническими проявлениями с последующей (в более поздние сроки) генерализацией патологического процесса по всему кожному покрову. Считают, что развитие болезни Хейли–Хейли у гетерозиготных лиц ограничивается поражением только кожи [53, 54]. Тогда как потеря гетерозиготности обеих «функциональных» аллелей гена *ATP2C1* у гомозиготных лиц может приводить к угрожающему для жизни состоянию с вовлечением всего кожного покрова, внутренних органов и систем вплоть до летального исхода [55, 53]. Тем не менее точная причина мутации гена *ATP2C1*, который отвечает за метаболические расстройства как на клеточном, так и субклеточном уровнях, остается неясной. Отсутствие корреляции клинической картины с типом мутаций, а также в большинстве случаев семейной предрасположенности, позволяет предположить существование дополнительных патогенетических (механических, физических, токсических, аллергических, бактериальных) факторов, способствующих манифестации болезни. Некоторые из этих факторов, включая иммунный ответ, могут также являться причиной мутаций гена. Отмечено, что гормональный статус и эпигенетические факторы (например, лекарственные препараты, аллергены) оказывают существенное влияние на клинические проявления болезни Хейли–Хейли [58–60]. Безусловно, патогенетический механизм формирования и развития акантолиза сложен и требует внесения определенной ясности: не исключено, извращение структуры молекул адгезии может быть связано или с антителами, направленными против молекул адгезии, или происходить в результате мутаций в гене *ATP2C1*; возможно, существование одновременно того и другого механизмов. Принимая во внимание возможность участия самых различных механизмов возникновения болезни Хейли–Хейли, эта проблема нуждается в развитии и дальнейшем исследовании. Приобретенные знания в результате глубокого изучения молекулярно-биологических механизмов генетически детерминированного состояния подводят исследователей к разработке более совершенных методов диагностики болезни Хейли–Хейли и созданию новых лекарственных препаратов или схем ее лечения, способствующих положительному клиническому эффекту.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Gougerot H. Forme de transition entre la dermatite polymorphe douloureuse de Brocq-Duhring et le pemphigus congénital familial héréditaire. *Ann. Dermatol. Syphiligr.* (Paris). 1933; 5: 255–61.
- Hailey H.W., Hailey H.E. Familial benign chronic pemphigus. Report of 13 cases in 4 generations of a family and report of 9 additional cases in 4 generations of a family. *Arch. Dermatol. Syphilol.* 1939; 39: 679–85.
- Макашев Т.К., Тимиргалеев С.А. Хроническая доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли. *Здравоохранение Казахстана.* 1991; 9: 63–4. [Makashev T.K., Timirgaliev S.A. Benign familial chronic pemphigus of Gougerot–Hailey–Hailey. *Health of Kazakhstan (Zdravookhranenie Kazakhstana).* 1991; 9: 63–4. (in Russian)].
- Burge S.M., Millard P.R., Wojnarowska F. Hailey–Hailey disease: a widespread abnormality of cell adhesion. *Br. J. Dermatol.* 1991; 124(4): 329–32.
- Hu Z., Bonifas J.M., Beech J., Bench G., Shighihara T., Ogawa H., et al. Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey–Hailey disease. *Nat. Genet.* 2000; 24(1): 61–5.
- Majore S., Biolcati G., Barboni L., Cannistraci C., Binni F., Crisi A., et al. ATP2C1 gene mutation analysis in Italian patients with Hailey–Hailey disease. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125(5): 933–5.
- Fairclough R.J., Dode L., Vanoevelen J., Andersen J.P., Missiaen L., Raeymaekers L., Wuytack F., Hovnanian A. Effect of Hailey–Hailey disease mutations on the function of a new variant of human secretory pathway Ca^{2+}/Mn^{2+} -ATPase (hSPCA1). *J. Biol. Chem.* 2003; 278(27): 24721–30.
- Владимиров Ю.А. Кальциевые насосы живой клетки. *Соросовский образовательный журнал.* 1998; 4(3): 20–7. [Vladimirov Yu.A. Calcium pump of the living cell. *Soros Educational Journal (Sorosovskiy obrazovatelnyy zhurnal).* 1998; 4(3): 20–7. (in Russian)].
- Dhitavat J., Fairclough R.J., Hovnanian A., Burge S.M. Calcium pumps and keratinocytes: lessons from Darier's disease and Hailey–Hailey disease. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150(5): 821–8.
- Missiaen L., Raeymaekers L., Dode L., Vanoevelen J., Van Baelen K., Parys J.B., et al. SPCA1 pumps and Hailey–Hailey disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 322(4): 1204–13.
- Meldolesi J., Pozzan T. The heterogeneity of ER Ca^{2+} stores has a key role in non-muscle cell signaling and function. *J. Cell Biol.* 1998; 142(6): 1395–8.
- Berridge M.J. The endoplasmic reticulum: a multifunctional signaling organelle. *Cell Calcium.* 2002; 32(5–6): 235–49.
- Pinton P., Pozzan T., Rizzuto R. The Golgi apparatus is an inositol 1,4,5-trisphosphate-sensitive Ca^{2+} store, with functional properties distinct from those of the endoplasmic reticulum. *EMBO J.* 1998; 17(18): 5298–308.
- Yoshimoto A., Nakanishi K., Anzai T., Komine S. Effects of inositol 1,4,5-trisphosphate on calcium release from the endoplasmic reticulum and Golgi apparatus in mouse mammary epithelial cells: a comparison during pregnancy and lactation. *Cell Biochem. Funct.* 1990; 8(4): 191–8.
- Rudolph H.K., Antebi A., Fink G.R., Buckley C.M., Dorman T.E., LeVitre J., et al. The yeast secretory pathway is perturbed by mutations in PMR1, a member of a Ca^{2+} ATPase family. *Cell.* 1989; 58(1): 133–45.
- Shull G.E. Gene knockout studies of Ca^{2+} -transporting ATPases. *Eur. J. Biochem.* 2000; 267(17): 5284–90.
- Xiang M., Mohamalawari D., Rao R. A novel isoform of the secretory pathway Ca^{2+} , Mn^{2+} -ATPase, hSPCA2, has unusual properties and is expressed in the brain. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(12): 11608–14.
- Wuytack F., Raeymaekers L., Missiaen L. Molecular physiology of the SERCA and SPCA pumps. *Cell Calcium.* 2002; 32(5–6): 279–305.
- Ton V.K., Mandal D., Vahadji C., Rao R. Functional expression in yeast of the human secretory pathway Ca^{2+} , Mn^{2+} -ATPase defective in Hailey–Hailey disease. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(8): 6422–7.
- Hearn A.S., Stroupe M.E., Cabelli D.E., Lepock J.R., Tainer J.A., Nick H.S., Silverman D.N. Kinetic analysis of product inhibition in human manganese superoxide dismutase. *Biochemistry.* 2001; 40(40): 12051–8.
- Cottrell G.S., Hooper N.M., Turner A.J. Cloning, expression, and characterization of human cytosolic aminopeptidase P: a single manganese(II)-dependent enzyme. *Biochemistry.* 2000; 39(49): 15121–8.
- Beckman R.A., Mildvan A.S., Loeb L.A. On the fidelity of DNA replication: manganese mutagenesis in vitro. *Biochemistry.* 1985; 24(21): 5810–7.
- Sudbrak R., Brown J., Dobson-Stone C., Carter S., Ramser J., White J., et al. Hailey–Hailey disease is caused by mutations in ATP2C1 encoding a novel Ca^{2+} pump. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9(7): 1131–40.
- Shull G.E., Miller M.L., Prasad V. Secretory pathway stress responses as possible mechanisms of disease involving Golgi Ca^{2+} pump dysfunction. *Biofactors.* 2011; 37(3): 150–8.
- Leimonen P.T., Hägg P.M., Peltonen S., Jouhilahti E.M., Melkko J., Korkiamäki T., et al. Reevaluation of the normal epidermal calcium gradient, and analysis of calcium levels and ATP receptors in Hailey–Hailey and Darier epidermis. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129(6): 1379–87.
- Behne M.J., Tu C.L., Aronchik I., Epstein E., Bench G., Bikle D.D., Pozzan T., Mauro T.M. Human keratinocyte ATP2C1 localizes to the Golgi and controls Golgi Ca^{2+} stores. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 121(4): 688–94.
- Raiko L., Siljamäki E., Mahoney M.G., Putaala H., Suominen E., Peltonen J., Peltonen S. Hailey–Hailey disease and tight junctions: Claudins 1 and 4 are regulated by ATP2C1 gene encoding Ca^{2+}/Mn^{2+} ATPase SPCA1 in cultured keratinocytes. *Exp. Dermatol.* 2012; 21(8): 586–91.
- Aberg K.M., Racz E., Behne M.J., Mauro T.M. Involucrin expression is decreased in Hailey–Hailey keratinocytes owing to increased involucrin mRNA degradation. *J. Invest. Dermatol.* 2007; 127(8): 1973–9. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392835
- Cialfi S., Oliviero C., Ceccarelli S., Marchese C., Barbieri L., Biolcati G., et al. Complex multipathways alterations and oxidative stress are associated with Hailey–Hailey disease. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162(3): 518–26.
- Manca S., Magrelli A., Cialfi S., Lefort K., Ambra R., Alimandi M., et al. Oxidative stress activation of miR-125b is part of the molecular switch for Hailey–Hailey disease manifestation. *Exp. Dermatol.* 2011; 20(11): 932–7.
- Zhang D., Li X., Wang Z., Zhang Y., Guo K., Wang S., et al. Hailey–Hailey disease: investigation of a possible compensatory SERCA2 up-regulation and analysis of SPCA1, p63, and IRF6 expression. *Arch. Dermatol. Res.* 2015; 307(2): 143–9.
- Mohr M.R., Erdag G., Shada A.L., Williams M.E., Slingluff C.L. Jr., Patterson J.W. Two patients with Hailey–Hailey disease, multiple primary melanomas, and other cancers. *Arch. Dermatol.* 2011; 147(2): 211–5.
- von Felbert V., Hampl M., Talhari C., Engers R., Megahed M. Squamous cell carcinoma arising from a localized vulval lesion of Hailey–Hailey disease after tacrolimus therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203(3): e5–7.
- Махнева Н.В., Полякова Г.А., Янковская Н.И., Чепик А.С., Белошицкий М.Е., Прошин Е.В. и др. Случай генерализованной формы болезни Хейли–Хейли, ассоциированной с аденомой-меланоидомой надпочечника. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2010; 3: 10–5. [Makhneva N.V., Polyakova G.A., Yankovskaya N.I., Chepik A.S., Beloshitskiy M.E., Proshin E.V., et al. A case of generalized Hailey–Hailey disease associated with adrenal adenoma-melanoid. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney).* 2010; 3: 10–5. (in Russian)].
- Cockayne S.E., Rassl D.M., Thomas S.E. Squamous cell carcinoma arising in Hailey–Hailey disease of the vulva. *Br. J. Dermatol.* 2000; 142(3): 540–2.
- Holst V.A., Fair K.P., Wilson B.B., Patterson J.W. Squamous cell carcinoma arising in Hailey–Hailey disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 43(2, Pt 2): 368–71.
- Okunade G.W., Miller M.L., Azhar M., Andringa A., Sanford L.P., Doetschman T., et al. Loss of the Atp2c1 secretory pathway Ca^{2+} -ATPase (SPCA1) in mice causes Golgi stress, apoptosis, and midgestational death in homozygous embryos and squamous cell tumors in adult heterozygotes. *J. Biol. Chem.* 2007; 282(36): 26517–27.
- Chave T.A., Milligan A. Acute generalized Hailey–Hailey disease. *Clin. Exp. Dermatol.* 2002; 27(4): 290–2.
- Ikedo S., Shighihara T., Mayuzumi N., Yu X., Ogawa H. Mutations of ATP2C1 in Japanese patients with Hailey–Hailey disease: intrafamilial and interfamilial phenotype variations and lack of correlation with mutation patterns. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 117(6): 1654–6.
- Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Растворимые иммунные комплексы в патогенезе доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2006; 3: 4–7. [Makhneva N.V., Beletskaya L.V. Soluble immune complexes in pathogenesis of benign familial Gougerot–Hailey–Hailey pemphigus. *Journal of Dermatology and Venereology (Vestnik dermatologii i venerologii).* 2006; 3: 4–7. (in Russian)].
- Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Ранние компоненты иммунитета при патологии кожи. В сб. тезисов 1-го Российского конгресса дерматовенерологов. Санкт-Петербург: 2003; 72. [Makhneva N.V., Beletskaya L.V. Early components of the complement system in the pathology of the skin. In: Materials of 1st Russian Congress of dermatovenerologists. St.Peterburg. 2003; 72. (in Russian)].
- Varada S., Ramirez-Fort M.K., Argobi Y., Simkin A.D. Remission of refractory benign familial chronic pemphigus (hailey-hailey disease) with the addition of systemic cyclosporine. *J. Cutan. Med. Surg.* 2015; 19(2): 163–6.
- D'Errico A., Bonciani D., Bonciolini V., Verdelli A., Antiga E., Fabbri P., Caproni M. Hailey–Hailey disease treated with methotrexate. *J. Dermatol. Case Rep.* 2012; 6(2): 49–51.
- Ormerod A.D., Duncan J., Stankler L. Benign familial pemphigus responsive to cyclosporin, a possible role for cellular immunity in pathogenesis. *Br. J. Dermatol.* 1991; 124(3): 299–300.
- Kennedy-Crispin M., Billick E., Mitsui H., Gulati N., Fujita H., Gilleaudeau P., et al. Human keratinocytes' response to injury upregulates CCL20 and other genes linking innate and adaptive immunity. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132(1): 105–13.
- Махнева Н.В., Сухова Т.Е., Молочков В.А., Белецкая Л.В. Генерализованная форма доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2004; 4: 25–8. [Makhneva N.V., Sukhova T.E., Molochkov V.A., Beletskaya L.V. Generalized form of benign familial pemphigus (Hailey–Hailey disease). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney).* 2004; 4: 25–8. (in Russian)].
- Махнева Н.В., Романенко Г.Ф., Белецкая Л.В. Иммунные комплексы и иммунокоррекция при болезни Хейли–Хейли. *Клиническая дерматология и венерология.* 2005; 2: 29–32. [Makhneva N.V., Romanenko G.F., Beletskaya L.V. Immune complexes and immunocorrection at Hailey–Hailey disease. *Clinical Dermatology and Venereology (Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya).* 2005; 2: 29–32. (in Russian)].
- Arbache S.T., Nogueira T.G., Delgado L., Miyamoto D., Aoki V. Immunofluorescence testing in the diagnosis of autoimmune blistering diseases: overview of 10-year experience. *An Bras. Dermatol.* 2014; 89(6): 885–9.
- Iijima S., Hamada T., Kanzaki M., Ohata C., Hashimoto T. Sibling cases of Hailey–Hailey disease showing atypical clinical features and unique disease course. *JAMA Dermatol.* 2014; 150(1): 97–9.
- Bennani I., Ofaiche J., Uthuriague C., Fortenfant F., Lamant L., Nougé J. Détection d'anticorps antidesmogleïnes circulants chez un patient atteint de maladie de Hailey–Hailey. *Ann. Dermatol. Venerol.* 2012; 139(10): 621–5.
- Ueo D., Ishii N., Hamada T., Teye K., Hashimoto T., Hatano Y., Fujiwara S. Desmoglein-specific antibodies in a patient with Hailey–Hailey disease. *Br. J. Dermatol.* 2015; 173(1): 307–9.
- Guiducci C., Tripodo C., Gong M., Sangaletti S., Colombo M.P., Coffman R.L., Barrat F.J. Autoimmune skin inflammation is dependent on plasmacytoid dendritic cell activation by nucleic acids via TLR7 and TLR9. *J. Exp. Med.* 2010; 207(13): 2931–42. doi: 10.1084/jem.20101048.
- Happle R. A rule concerning the segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders. Review of clinical examples providing evidence for dichotomous types of severity. *Arch. Dermatol.* 1997; 133(12): 1505–9.
- Hwang L.Y., Lee J.B., Richard G., Uitto J.J., Hsu S. Type 1 segmental manifestation of Hailey–Hailey disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49(4): 712–4.
- Poblete-Gutiérrez P., Wiederholt T., König A., Jugert F.K., Marquardt Y., Rübbers A., et al. Allelic loss underlies type 2 segmental Hailey–Hailey disease, providing molecular confirmation of a novel genetic concept. *J. Clin. Invest.* 2004; 114(10): 1467–74.
- Bittar M., Happle R. 'Atypical' cases of Hailey–Hailey disease may represent typical examples of a type 2 segmental manifestation. *Dermatology.* 2005; 210(3): 182–3.
- Nanda A., Khawaja F., Al-Sabah H., Happle R. Type 2 segmental Hailey–Hailey disease with systematized bilateral arrangement. *Int. J. Dermatol.* 2014; 53(4): 476–8.
- Gu H., Chang B., Chen W., Shao C. Clinical analysis of 69 patients with familial benign chronic pemphigus. *Chin. Med. J.* 1999; 112(8): 761–3.
- Benmouss-Mliha R., Bchetnia M., Deghais S., Ben Brick S.A., Charfeddine C., Debliche A., et al. Hailey–Hailey disease in Tunisia. *Int. J. Dermatol.* 2010; 49(4): 396–401.
- Burge S.M. Hailey–Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br. J. Dermatol.* 1992; 126(3): 275–82.

Поступила 26.08.15

Received 26.08.15