

Экспериментальные модели дерматологических заболеваний

Сергеева О.Н., Аксененко М.Б., Фефелова Ю.А., Сергеева Е.Ю., Рукша Т.Г.

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого)
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

РЕЗЮМЕ

В статье представлен анализ экспериментальных моделей атопического дерматита, псориаза, кожных проявлений аутоиммунных системных заболеваний соединительной ткани, буллезных дерматозов. Описаны экспериментальные модели, отражающие различные стадии и типы атопического дерматита, позволяющие исследовать патогенез заболевания. Атопический дерматит может развиваться спонтанно, у мышей инбредной линии Nc/Nga существуют модели атопического дерматита, вызываемые введением аллергенов, моноклональных IgE либо при эпикутантной сенсibilизации, когда имитируется дисфункция дермального барьера. Генетически модифицированные модели атопического дерматита – трансгенные и нокаутные мыши – удобны для изучения стадийности заболевания, роли цитокинов, антигенпрезентирующих клеток и Т-лимфоцитов в патогенезе. Показано, что модели псориаза, полученные методами генной инженерии, наиболее удобны для исследования роли специфических факторов или определенного вида клеток в развитии заболевания. У трансгенных мышей происходит повышение экспрессии молекул адгезии, цитокинов, факторов транскрипции и медиаторов воспаления как в кератиноцитах, так и в клетках иммунной системы, что позволяет выявить их роль в патогенезе псориаза. Описаны варианты моделей кожных проявлений системных аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, буллезных дерматозов с генетическими изменениями и без применения генетических модификаций. Каждая модель отражает те или иные особенности патогенеза и клинической картины, комплексное их использование позволит наиболее эффективно исследовать механизмы развития атопического дерматита, псориаза, поражений кожи при системных аутоиммунных заболеваниях соединительной ткани, буллезных дерматозах, способствуя созданию современных эффективных методов лечения.

Ключевые слова: животные модели, атопический дерматит, псориаз, системные аутоиммунные заболевания соединительной ткани, буллезные дерматозы.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Сергеева О.Н., Аксененко М.Б., Фефелова Ю.А., Сергеева Е.Ю., Рукша Т.Г. Экспериментальные модели дерматологических заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (3): 203–213. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-203-213>.

Experimental models of dermatological diseases

Sergeeva O.N., Aksenenko M.B., Fefelova Yu.F., Sergeeva E.Yu., Ruksha T.G.

Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (KrasSMU n.a. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky)
1, P. Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

✉ Сергеева Ольга Николаевна, e-mail: On_210@mail.ru.

ABSTRACT

This review presents analysis of experimental models of atopic dermatitis, psoriasis, skin symptoms of autoimmune systemic connective tissue diseases, and blistering skin diseases. Presented in the review are experimental models of atopic dermatitis which reproduce various stages and types of disease that allows the investigation of disease pathogenesis. Atopic dermatitis can develop spontaneously in Nc/Nga mice. There are atopic dermatitis models initiated by monoclonal IgE injection or epicutaneous sensitization under dermal barrier dysfunction imitation. Genetically modified atopic dermatitis models - transgenic and knockout mice - are convenient for investigation of disease stages, cytokines, antigen-presenting cells and T-cells influence. We show that the psoriasis models created by genetic engineering methods are the most convenient for investigation of the role of particular cell types and specific factors in the disease development. Up-regulation of adhesion molecules, cytokines, transcription factors, inflammation mediators in both keratinocytes and immune cells of transgenic mice reveals their influence on psoriasis pathogenesis. There are descriptions of skin symptom models of autoimmune systemic connective tissue diseases and blistering skin disease models with and without genetic modifications. Each model demonstrates some peculiarities of pathogenesis and disease symptoms, whereas combined use of the models will allow to study the mechanisms of development of atopic dermatitis, psoriasis, blistering skin diseases and skin lesions under autoimmune systemic connective tissue diseases, that will contribute to the development of modern effective methods of treatment.

Key words: animal models, atopic dermatitis, psoriasis, autoimmune systemic connective tissue diseases, blistering skin diseases.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Sergeeva O.N., Aksenenko M.B., Fefelova Yu.F., Sergeeva E.Yu., Ruksha T.G. Experimental models of dermatological diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (3): 203–213. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-203-213>.

ВВЕДЕНИЕ

Для лучшего понимания вопросов патогенеза кожных заболеваний и, в частности, роли ангиогенеза, а также разработки новых фармакологических подходов к лечению различных дерматозов в последние годы все чаще прибегают к биомоделированию [1].

Существуют мышинные модели дерматологических болезней в результате спонтанных мутаций, например, у мышей, гомозиготных по мутантному аллелю *Scd1ab/Scd1ab*, спонтанно развиваются псориазоподобные изменения кожи. К генетически модифицированным моделям относятся трансгенные и нокаутные мыши. В геном трансгенных животных интегрирована дополнительная генетическая информация, а у нокаутных мышей заблокирована экспрессия одного или нескольких генов. Иногда картина заболевания воспроизводится путем введения определенных веществ или при трансплантации клеток [2]. Так, при пассивной сенсibilизации мышей воспроизводится модель атопического дерматита (АтД), позволяющая изучать реакции как гуморального, так и клеточного иммунитета при этом заболевании. Используются методы, позволяющие ими-

тировать дисфункцию дермального барьера, что приводит к появлению симптомов атопического дерматита. При аутоиммунных заболеваниях используются модели, в которых иммунизация сочетается с физическим воздействием, например, ультрафиолетовым облучением, что приводит к фотосенсибилизации. Кроме того, при моделировании кожных проявлений аутоиммунных болезней используются иммунодефицитные, в частности бестимусные, мыши [3].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Атопический дерматит представляет собой хроническое, рецидивирующее воспалительное кожное заболевание. Изучение патофизиологии атопического дерматита сконцентрировано на иммунных нарушениях и снижении функции эпидермального барьера [4]. Существуют спонтанно развивающиеся модели АтД, вызванные действием аллергенов, и генетически модифицированные модели.

К спонтанно развивающимся моделям атопического дерматита относятся мыши инбредной линии Nc/Nga, они выведены путем близкородственного скрещивания в 1957 г. в Японии и явля-

ются, по сути, первой моделью АтД. Спонтанные нарушения возникают на коже данных животных независимо от воздействий факторов внешней среды. АтД-подобные изменения на коже наблюдаются именно при содержании животных в условиях обычного вивария, а не в SPF (specific pathogen free) блоке, в котором используются высокоэффективные современные барьерные технологии. При гистологическом исследовании кожи у них отмечаются выраженная эозинофильная и мононуклеарная инфильтрация, гиперкератоз, гиперплазия и спонгиоз. Другие линии мышей, таких как DS-Ng, рассматриваются в качестве альтернативной модели АтД. Кроме того, у животных также имеется интенсивная колонизация кожи *S. aureus*. Последнее позволяет рассматривать мышей данной линии в качестве хорошей модели *S. aureus*-ассоциированного АтД [5].

Существуют модели атопического дерматита, вызываемые аллергенами, например, модель пассивной сенсibilизации. Данная модель демонстрирует IgE-опосредованную воспалительную реакцию кожи, которая моделируется путем внутривенной инъекции мышинных моноклональных IgE. Через несколько минут после инъекции на коже животного визуализируется воспалительная реакция. Эту модель можно использовать для изучения аллергических реакций, развитие которых опосредовано эффектом IgE-сенсibilизированных тучных клеток на ткань. Реакция сохраняется в течение 24–48 ч, что может быть, в свою очередь, использовано для исследования антиген-специфического запуска сенсibilизированных Т-лимфоцитов [6].

При создании модели эпикутанной сенсibilизации на кожу неоднократно наносятся различные аллергены путем использования специальной ленты для отделения рогового слоя эпидермиса. В качестве аллергенов используют овальбумин, клещей домашней пыли и различные гаптены. При снятии данной ленты имитируется дисфункция дермального барьера, что позволяет аллергену лучше контактировать с кожными покровами. У животных, сенсibilизированных подобным способом, с одной стороны, в ткани определяются следующие изменения: большое количество CD4 + Т-лимфоцитов, эозинофильная инфильтрация кожи, повышенная экспрессия Th2, а также гиперэкспрессия цитокинов (IL-4, IL-13, IL-5, IFN γ) [7]. С другой стороны, животные, которые были сенсibilизированы рекомбинантным аллергеном клещей домашней пыли, имели аналогичные изменения: эпидермальную гиперплазию и спонгиоз, инфильтрацию дермы CD4-, CD8-положи-

тельными клетками, а также локальное и системное повышение экспрессии Th2. Известно, что повышение уровня цитокинов, вырабатываемых Th2, является характерным признаком ранних повреждений кожи при АтД [8, 9]. Использование оксазолон и тринитрохлорбензола в качестве гаптенных для воссоздания данной модели приводит к формированию Th1-опосредованного воспаления. При повторном применении оксазолон индуцируется как Th1, так и Th2-опосредованное воспаление, характерное для поздних повреждений. Особенности хронического воспаления кожи при АтД являются гиперплазия эпидермиса, а также снижение экспрессии белков, участвующих в дифференцировке клеток кожи, включая филаггрин, лорикрин, инволюкрин [10].

К генетически модифицированным мышинным моделям атопического дерматита относится модель мышей с шелушащимся хвостом. Эти мыши имеют генотип (FLGft), у животных не экспрессируется филаггрин в роговом слое эпидермиса. У данной линии не образуется нормальный кератогиалин F и отсутствует протеолитическая обработка филаггрином. У мышей FLGft наблюдаются экзематозные поражения кожи, имитирующие атопический дерматит человека. Формирование патологических изменений происходит через 28 нед после воздействия на организм животного патогенного фактора внешней среды и сопровождается прогрессирующим увеличением в сыворотке крови IgE и IgG1. В коже животных наблюдаются явления эпидермальной гиперплазии, усиленная инфильтрация CD4-положительными клетками, повышенная экспрессия IL-17, IL-6, IL-23. При этом в возрасте 32 нед наблюдается также повышение экспрессии мРНК IL-4, вырабатываемого Th2, что является признаком ранней стадии заболевания [11].

Спонтанное развитие АтД с умеренной эпидермальной гиперплазией, гиперкератозом и паракератозом, лихенификациями и кожным зудом происходит у аполипопротеин С1-трансгенных мышей, изначально предназначенных для моделирования гиперлипидемии [12].

Наиболее точное воспроизведение АтД выявлено у NC/Tnd линии мышей. Данный вид животных представляет собой инбредный штамм, происходящий из линии NC/Nga. Эта модель развивается у 6–8-недельных животных, без дополнительной коррекции воздушного режима в помещении. Содержание церамида в коже таких мышей значительно снижается, что позволяет говорить о наличии трансэпидермальной потери воды у животных в результате АтД [13].

К трансгенным моделям АтД относятся трансгенные мыши по IL-4. У мышей данной модели спонтанно развивается АтД в возрасте 4 мес. Помимо высыпаний и кожного зуда, у животных наблюдается повышенная экспрессия IL-4. Эта модель оптимальна для изучения стадийности течения заболевания [14]. Существуют трансгенные мыши по химотрипсину рогового слоя кожи. Повышенная экспрессия химотрипсина рогового слоя у мышей приводила к развитию АтД-подобного поражения кожи. Особенностью трансгенных мышей по IL-13 является то, что данные мыши имеют повышенную экспрессию IL-13, при этом сывороточная концентрация IgE в отличие от других экспериментальных моделей у животных снижена [15].

Модель NOA (Naruto Research Institute Otsuka Atrichia) характеризовалась появлением изъязвлений на коже мышей, увеличением количества тучных клеток в дерме, а также увеличением экспрессии IgE. При помощи этой модели изучаются отдельные кожные морфологические элементы при АтД.

Модель TSLP (The cytokine thymic stromal lymphopoietin) представляет собой трансгенную модель, формируемую у мышей. На коже животных через 2–3 нед после лечения доксициклином формируется эритема. Картина заболевания постепенно прогрессирует, и спустя 3–4 нед полностью трансформируется в клиническую картину АтД. На коже животных виден умеренный ксероз, появляются эрозии, которые впоследствии покрываются корками. При проведении гистологического исследования наблюдаются изменения аналогичные тем, которые определяются у человека при АтД. Кроме того, у животных отмечается повышение активности IL-4, IL-5 и TNF α . В сыворотке крови повышаются IgE и IgG1 и снижается IgG2a [16]. Каспаза-1 и IL-18 трансгенные мыши демонстрируют повышение экспрессии гена, предшественника каспазы-1 человека в эпидермальных кератиноцитах. У мышей данной линии наблюдаются увеличение экспрессии в сыворотке крови IgE и IgG1, а также умеренный кожный зуд вокруг глаз и ушей. При гистологическом исследовании в коже выявляются акантоз, папилломатоз, паракератоз, внутриклеточный отек дермы с наличием плотной лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации. Но при этом у животных отсутствует локальное увеличение эозинофилов в тканях [17].

Катепсин E нокаутные животные – модель воссоздается на мышах линии C57Bl6, у животных образуются зудящих кожных элементы: эрозии, эритемы, корки, при этом на коже идентифицируется *S. aureus* в большом количестве. Данные

животные рассматриваются в качестве хорошей модели для изучения роли антигенпрезентирующих клеток в патогенезе АтД [18].

Таким образом, существующие модели АтД воспроизводят определенные особенности морфологической и клинической картины болезни, позволяют изучать различные стадии заболевания, воздействовать на ключевые звенья патогенеза.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ПСОРИАЗА

Псориаз представляет собой хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся появлением эритематозных бляшек на теле с выраженным шелушением [19]. Для псориаза характерна гиперпролиферация кератиноцитов, обусловленная нарушением регуляции на уровне Th17 и ряда других клеток иммунной системы. Ангиогенез играет значимую роль в патогенезе псориаза, так, важной особенностью начала заболевания является нарушение микроциркуляции [20]. Установлено повышение экспрессии VEGF и CXCL8/IL-8 в кератиноцитах пациентов с псориазом, а плазменный уровень VEGF коррелирует с площадью поражения и индексом тяжести поражения. В области псориатических бляшек повышена плотность IL-17A1 T-лимфоцитов, тучных клеток и нейтрофилов. Интерлейкин 17A способен повышать уровень VEGF-A и CXCL8/IL-8. Полиморфизмы VEGF, возможно, создают предпосылки для развития псориаза. Показано, что уровень экспрессии VEGFRs, а также нейропептинов NRP1 и NRP2 в псориатических кератиноцитах значительно выше, чем в контрольной группе [21, 22].

Интерлейкин 33, продуцируемый кератиноцитами, гиперэкспрессируемый в коже больных псориазом, потенцирует Р-индуцируемую секрецию VEGF тучными клетками. Происходит индукция ангиопоэтинов 1 и 2, тирозинкиназного рецептора Tie2 в дерме кожи при псориазе, значение Tie2 для потенцирования хронического воспаления показана на трансгенных мышинных моделях [23].

При использовании мышинных моделей для исследования псориаза необходимо учитывать ряд особенностей. Дерма человеческой кожи значительно толще мышинной, эпидермис многослоен. Иммунные клетки эпидермиса человека преимущественно представлены клетками Лангерганса и CD8+ T-лимфоцитами, в то время как у мышей – дендритными T-клетками. Много различий, касающихся реакций врожденной и приобретенной иммунной защиты: различная активность лейкоцитов, дефензинов,

Толл-подобных рецепторов, NO-синтазы; различия в балансе между цитокинами, хемокинами и их рецепторами; различные особенности дифференциации Th1/Th2 лимфоцитов и антигенпрезентирующей функции эндотелиальных клеток [24].

Мышиные модели при псориазе подразделяются на четыре группы: 1) модели, при которых заболевание развивается спонтанно; 2) генетически измененные мыши (трансгенные и нокаутные); 3) трансплантационные модели; 4) мыши, у которых заболевание индуцируется прямым воздействием [25].

Существует около 100 мутаций, при которых у мышей спонтанно развиваются фенотипические особенности, присущие псориазу, такие как утолщение эпидермиса и формирование бляшек. Тем не менее вследствие отсутствия инфлюкса Т-лимфоцитов в кожу, эти модели преимущественно используются для изучения отдельных аспектов данного заболевания – гиперкератоза, регуляции воздействия нейтрофилов, ангиогенеза [26].

Гомозиготные *Scd1lab/Scd1lab* мыши являются первой моделью с развивающимся гиперкератозом. Данная мутация приводит к отсутствию сальных желез, поэтому кожа мышей становится чешуйчатой, с эпидермальным акантозом, повышенной васкуляризацией, инфлюксом макрофагов и тучных клеток. Избыточный рост дермы сопровождается повышенным содержанием в ней фибробластов. Тем не менее отсутствие влияния Т-лимфоцитов и нейтрофилов на патологический процесс ограничивает возможности использования этой модели [27].

У мышей с аутосомно-рецессивной мутацией Ttc^{fsn}/Ttc^{fsn} через две недели после рождения развиваются чешуеобразные изменения кожи и происходит индукция воспаления, в дальнейшем сопровождающаяся гиперкератозом. Развиваются лимфоаденопатия, аккумуляция тучных клеток и повышенный инфлюкс нейтрофилов в кожу, также отмечаются увеличение числа рецепторов к эпидермальному фактору роста и повышение уровня IgE. Недостатками этой модели являются отсутствие реакции на иммуносупрессивную терапию и короткая продолжительность жизни животных [28].

К развитию спонтанного пролиферативного хронического дерматита приводит мутация *Sharpin^{cpdm}/Sharpin^{cpdm}*. У мышей появляются симптомы псориаза: кожа становится красной и покрытой хлопьевидными образованиями, усиливается васкуляризация, в коже повышается уровень эозинофилов, макрофагов, тучных клеток [29].

В животных моделях псориаза, полученных методами генной инженерии, мишенью, как пра-

вило, являются единичные гены или их продукты, что необходимо для выявления роли специфических факторов или определенного вида клеток в патогенезе заболевания.

В трансгенных мышиных моделях воспроизводится повышение экспрессии молекул адгезии, цитокинов, факторов транскрипции и медиаторов воспаления как в кератиноцитах, так и в клетках иммунной системы для определения участия этих клеток в инициации псориаза. Эпидермальная гиперэкспрессия данных молекул под контролем промоторов, действующих в базальном эпидермальном слое, таких как кератин 5 (K5), кератин 14 (K14), а также белков, функционирующих в супрабазальных эпидермальных слоях, включая инволюкрин и кератин 10, индуцирует развитие псориазоподобных заболеваний в трансгенных мышиных моделях [30].

PL/J/CD18 трансгенная модель характеризуется мутациями в лейкоцитарных $\beta 2$ интегринах, регулирующих межклеточные контакты при воспалении. У PL/J/CD18 мышей происходит инфильтрация кожи Т-лимфоцитами, развиваются гиперплазия, усиленная пролиферация кератиноцитов с паракератозом, формирование микроабсцессов, разрастание капилляров дермы; активированные макрофаги высвобождают большое количество TNF α , одного из главных регуляторов воспаления [31].

Интерлейкин 1 экспрессируется в кератиноцитах. Этот цитокин является ключевым регулятором множества процессов, ассоциирующихся с воспалением и иммунным ответом организма: активация провоспалительных цитокинов, продукция факторов адгезии, активация пролиферации нейтрофилов, моноцитов, В-лимфоцитов. Трансгенные модели с повышением экспрессии IL-1 α в эпидермисе мышей характеризуются повышенной инфильтрацией кожи лейкоцитами, что приводит к повышению пролиферации кератиноцитов [25].

Семейство IL-17 цитокинов играет важную роль в защите организма против патогенных факторов за счет стимуляции выработки ряда белков и провоспалительных цитокинов. Установлено, что при псориазе наиболее значительно увеличиваются IL-17A и IL-17C. У трансгенных K14-IL-17A^{ind/+} мышей в воспаленной коже повышается уровень эффекторных Т-лимфоцитов вследствие присутствия T-bet and ROR γ t, а также их хемоаттрактантов: макрофагального воспалительного белка 1 α и макрофагального воспалительного белка 1 β . Кроме того, у этих животных экспрессирующие нейтрофилы IL-6R способствуют образованию микроабсцессов [32].

В коже K5-IL-17C трансгенных мышей выявлены утолщение эпидермиса, гиперплазия, отсутствие зернистого слоя эпидермиса, усиление паракаротоза. При анализе экспрессии маркера дифференцировки кератиноцитов лорикрина установлено, что процесс остановился на ранних стадиях развития клеток. В коже мышей этой линии стимулируется ангиогенез, усиливается инфлюкс в кожу как CD4+, так и CD8+ Т-лимфоцитов, макрофагов, миелоидных дендритных клеток, повышенный уровень транскрипции следующих провоспалительных факторов: IFN γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17A, IL-23, S100A8, S100A9, TNF α [33].

Интерферон играет важную роль при воспалении и в реализации Th1 иммунного ответа. У трансгенных мышей с повышением экспрессии этого фактора развиваются гиперемия кожи, воспаление с появлением хлопьевидных образований, потеря волос и их гипопигментация, утолщение эпидермиса вследствие гиперпролиферации кератиноцитов [26].

K14-VEGF-трансгенные мыши демонстрируют развитие хронического воспаления с повышенной дермальной васкуляризацией. У этих мышей также отмечаются повышенная пролиферация, нарушенная дифференциация кератиноцитов, а также инфильтрация кожи иммунными клетками, что соответствует морфологической картине у пациентов с псориазом. Предполагают, что VEGF обладает прямым пролиферативным эффектом на кератиноциты эпителия и активирует иммунные клетки. Блокада активности VEGF специфическими антителами в индуцибельной K5-JunB/c-Jun мышшиной модели значительно снижает симптомы псориаза. Повышение васкуляризации и уровня VEGF происходит у следующих трансгенных моделей: K5-latent-TGF- β 1⁵⁸, K5-STAT3C⁴⁸, K5-Tie2⁹⁷, K5-PPAR β / γ ⁶⁵, K14-p40⁶⁹, K14-VEGF¹⁰³, K14-amphiregulin¹⁰⁴, K10-BMP-6¹⁰⁵, Invol-integrin α 2, α 5 ILи β 1¹⁰⁶, Invol-amphiregulin¹⁰⁷, Invol-IFN- γ ¹⁰⁸ [34, 35].

Белки c-Jun и JunB являются регуляторами дифференцировки клеток эпителия. Нокаут этих факторов в коже мышей в постнатальном периоде приводит к появлению симптомов псориаза и артрита. Измененная патологическим процессом кожа инфильтрирована нейтрофилами и лимфоцитами. Такие факторы, как IFN-, IL-12, IL-18, присутствуют в низких концентрациях или полностью отсутствуют [36].

Нокаут антагониста IL-1 рецептора Il1rn(-/-) в инбредной линии мышей BALB/c приводит к развитию воспаления, инфлюксу дендритных клеток и Т-лимфоцитов в кожу. Эпидермис становится

утолщенным, с развитием паракаротоза и микроабсцессов, происходит усиление васкуляризации кожи [29].

Значительные отличия кожи человека от кожи мышей обусловили появление ксенотрансплантационных моделей псориаза, использование которых нивелирует данный фактор. Осуществляется трансплантация участка кожи пациента с псориазом или отдельных клеток, полученных при культивации *in vitro*, мышам с иммунодефицитом. Такие трансплантаты способны в течение нескольких месяцев сохранять симптомы псориаза [37].

ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ИХ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

Для патогенеза системных аутоиммунных заболеваний соединительной ткани характерно сочетание воспаления, васкулопатии и фиброза, развивающегося в коже и внутренних органах. Как правило, сосудистые нарушения начинаются в самом начале болезни до развития фиброза. Взаимодействие между аутоиммунным процессом, сосудистой патологией и фиброзом является промотором прогрессивного повреждения тканей. Аутоиммунные реакции и сосудистые нарушения развиваются в раннюю стадию заболеваний и играют важную роль в прогрессии фиброза. При системных аутоиммунных заболеваниях соединительной ткани выявлено нарушение баланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами [38].

Одной из характерных особенностей системного склероза является нарушение микроциркуляции. В коже пациентов с этим заболеванием выявлена гиперэкспрессия VEGF-A. Происходит «переключение» экспрессии проангиогенной изоформы VEGF-A_{165a} на антиангиогенную изоформу VEGF-A_{165b}. Источником первой и второй изоформ является один и тот же транскрипт, их соотношение обусловлено альтернативным сплайсингом. В норме превалирует VEGF-A_{165a} изоформа, активирующая рецептор VEGF (VEGFR-2). Нейропептин (NRP1) усиливает аффинность VEGF-A_{165a} к VEGFR-2, что способствует процессу ангиогенеза. В коже пациентов с системным склерозом преобладает изоформа VEGF-A_{165b}, которая связывается с VEGFR-2 с аффинностью, равной таковой у VEGF-A_{165a}, но не взаимодействует с NRP1. Результатом этого являются недостаточное фосфорилирование рецептора и нарушение процесса ангиогенеза [39].

К сожалению, животные модели данных заболеваний не могут воссоздать полностью реальную

клиническую картину вследствие существующих различий на уровне иммунной системы человека и животных. Поскольку нарушения в иммунной системе лежат в основе патогенеза аутоиммунных заболеваний, то экстраполирование данных с биомоделей на реальных пациентов с аутоиммунными заболеваниями имеет ряд ограничений. Главным и обязательным фактором для формирования аутоиммунного заболевания является генетическая предрасположенность. Ряд генов определяет эту предрасположенность к заболеванию. Другая часть генов определяет клетки и ткани мишени, против которых направлена аутоиммунная реакция.

Экспериментальные модели аутоиммунных заболеваний можно разделить на несколько групп. Существуют инбредные мыши, у которых спонтанно развивается системная красная волчанка. Реакция «трансплантат против хозяина» индуцирована гибридными мышами F1, инъецированными родительскими лимфоидными клетками. Следующая группа – биомодели аутоиммунных заболеваний, которые развиваются после иммунизации животного и последующего дополнительного ультрафиолетового облучения для развития фотосенсибилизации. Используются также иммунодефицитные мыши, такие как SCID (severe combined immuno deficiency). У данных животных возникает тяжелый иммунодефицит в результате мутаций в генах RAG (recombination activation genes), которые отвечают за перегруппировку генов иммуноглобулинов и T-клеточного рецептора. В эту группу можно отнести Nude (лишенных волосяного покрова) мышей. У животных отсутствует тимус, что делает их также удобной биомоделью для воссоздания заболевания человека. Кроме вышеназванных вариантов, для исследования дерматологических проявлений аутоиммунных заболеваний соединительной ткани созданы трансгенные модели, а также нокаутные животные [40].

Для моделирования аутоиммунных заболеваний без применения генетических модификаций используются мыши линии MRL/lpr. У животных данной линии имеется мутация lpr, которая приводит к изменению в гене *Fas*. У мышей нарушается процесс апоптоза и происходит неконтролируемая пролиферация лимфоцитов с аномальными функциями, а также образование аутоантител. Для работы применяют самок мышей в возрасте 6–8 нед, нерожавших ранее. Животные транспортируются из питомника и далее содержатся исключительно в SPF-условиях. У мышей происходит спонтанное развитие системной красной волчанки. При гистологическом исследовании кожи данных

мышей в дерме определяются воспалительные инфильтраты, которые состоят из T-лимфоцитов и иммуноглобулинов или компонентов комплемента дермально-эпидермального соединения. Помимо поражения кожи у мышей линии MRL/Mp-lpr развивается еще и алопеция с образованием рубцов и эритематозных изменений [41].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ БУЛЛЕЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ

Буллезные дерматозы включают, в том числе, пузырчатку, буллезный эпидермолиз, буллезный пемфигоид. Пузырчатка представляет собой аутоиммунное заболевание, при котором на коже и слизистых оболочках пациента формируются пузырьные элементы. Характерной чертой заболевания является потеря нормальной адгезивной способности клеток в результате образования аутоантител к десмоглеинам. Вышеуказанные белки относятся к группе трансмембранных гликопротеинов, образующихся в десмосомах. Выделяют четыре формы истинной пузырчатки: вульгарную, эксфолиативную (листовидную), вегетирующую и себорейную [42].

При эксфолиативной пузырчатке формируются аутоантитела против десмоглеина-1. Под их воздействием возникает акантолиз в поверхностных слоях эпидермиса. На начальных этапах вульгарной пузырчатки антитела присутствуют только против десмоглеина-3 без появления антител к десмоглеину-1. Поэтому при данной форме заболевания пузыри локализуются глубоко в слизистой оболочке. На коже образуются хрупкие пузыри, которые быстро вскрываются. На месте пузырей появляются эрозии, которые постепенно эпителизируются [43].

Каждая из форм пузырчатки имеет наиболее характерную клиническую локализацию. Вульгарная пузырчатка начинается с образования пузырей на слизистой оболочке полости рта. Постепенно в патологический процесс вовлекаются все кожные покровы. Отличительной особенностью вегетирующей пузырчатки является то, что вегетации наиболее выражены на коже в местах трения, а также в районе кожных складок. Для листовидной пузырчатки типичны высыпания на лице и себорейных зонах (волосистой части головы, лба, носогубного треугольника, области ушных раковин, передней поверхности груди и межлопаточной области). Пузыри при данной форме очень хрупкие. Себорейная форма сопровождается образованием пузырей в центре лица по типу «бабочки» и в себорейных зонах. Пузыри при этой форме влажные и покрыты корками [44].

Существует два основных варианта моделей с пассивным переносом антител. Для создания модели первого варианта используют новорожденных мышат линии Balb/c. Животным вводится фракция IgG, полученная от больных пузырчаткой в дозе 1,5–16 мг/г массы тела, либо IgG в дозе 1,5 мг/г массы тела, но дополнительно осуществляется введение 90 мкг/г массы тела антител к десмоглеину-3. На коже и слизистых оболочках реципиентов формируются пузыри и эрозии. При прекращении введения иммуноглобулинов эрозии эпителизируются. Модель имеет ряд недостатков: у новорожденных мышей не развиты волосяные фолликулы и ниши стволовых клеток; использование взрослых особей является более предпочтительным, так как пузырчаткой болеют люди старшего и пожилого возраста, что делает биомодель более достоверной. Важным достоинством данной модели является то, что применение новорожденных животных не требует большого количества специфических иммуноглобулинов, что существенно сокращает расходы на воссоздание модели [45].

Для создания модели второго варианта применяют половозрелых мышей 8-недельного возраста линии C57Bl/6J, обоего пола. Животным производится однократная инъекция моноклональных мышинных антител против десмоглеина-3 в дозе 12 мкг/г массы тела. Существует альтернативный вариант, когда животному производится однократная инъекция в дозе 2,5 мкг/г массы тела моноклональных мышинных антител против десмоглеина-3 и параллельно с ними вводится нормальный IgG мыши в дозе 5 мкг. В результате на коже и слизистых оболочках животных моделируется характерный кожный процесс [45].

Для создания биомодели с переносом аутореактивных лимфоцитов необходимы животные, нокаутные по гену десмоглеина-3. Мыши иммунизируются рекомбинантным десмоглеином-3 для получения антител к последнему. На следующем этапе производится пересадка клеток селезенки от иммунизированных мышей к неиммунизированным мышам линии Rag2-/-/. Животные данной линии обладают выраженным иммунодефицитом, но при этом у них синтезируется десмоглеин-3, поскольку его ген не заблокирован, что приводит к развитию патологического процесса на коже [46].

Буллезный эпидермолиз представляет собой группу генодерматозов, при которых происходит образование пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках после их механической травматизации. Данную патологию называют еще «болезнь бабочки» из-за характерной для данных

пациентов чрезмерной хрупкости и уязвимости кожных покровов [44].

При простом буллезном эпидермолизе аутоантитела взаимодействуют с коллагеном VII типа (COL-7), образующим якорные фибриллы дермально-эпидермальных соединений. Животная модель буллезного эпидермолиза базируется на пассивном введении COL-7 специфических человеческих или кроличьих антител или посредством прямой иммунизации мышей аутоантигенами [47].

При активной иммунизации мышам дикого типа вводят иммуногенный белок COL-7 эпитопа. Через 4–8 нед у мышей формируется соответствующий фенотип, для которого характерно образование субэпидермальных пузырей, локализованных преимущественно в области ушей и вокруг глаз животного. Эта модель используется как для изучения инициальных этапов аутоиммунизации и потери толерантности с появлением COL-7-специфичных Т- и В-лимфоцитов, так и для исследования механизмов иницированного аутоантителами повреждения тканей организма и развивающегося в них воспаления [48].

Трансгенные животные модели были разработаны для всех видов буллезного эпидермолиза. Особый интерес представляет применение животных моделей для тестирования генной, белковой и клеточной терапии буллезного эпидермолиза.

Буллезный пемфигоид – одна из разновидностей буллезного эпидермолиза аутоиммунной природы, при котором на коже образуются пузыри, папулы и волдыри. Одним из основных отличий буллезного пемфигоида от истинной пузырчатки является отсутствие в коже акантолиза. Аутоантитела взаимодействуют с буллезными пемфигоидными антигенами BPAG1 (bullous pemphigoid antigen-1) и BPAG2 (bullous pemphigoid antigen-2) в полудесмосомах базальных кератиноцитов с дальнейшей активацией и привлечением в очаг нейтрофилов и эозинофилов [44].

Попытка воссоздать на мышах данное заболевание путем пассивного переноса человеческих аутоантител от пациента с буллезным пемфигоидом не увенчалась успехом. Данный факт связан с тем, что аминокислотная последовательность патогенного эпитопа коллагена XVII типа (COL-17) у человека и животных различна [49]. Эта проблема была решена с помощью «гуманизации» – искусственной модификации генома животных, в результате которой их организм становится способным синтезировать белок, специфичный для человека.

Существуют «активные» животные модели буллезного пемфигоида, в которых используют трансгенных мышей. В базальной мембране

клеток таких мышей экспрессируется человеческий коллаген XVII типа. Кожные трансплантаты COL-17-трансгенных мышей пересаживались сингенным мышам дикого типа для индукции выраженного COL-17-специфического IgG-ответа, приводящего к инициации клинической картины буллезного пемфигоида. В 2010 г. эта модель была усовершенствована Li и соавт., которые вводили спленоциты мышей дикого типа, иммунизированных человеческим COL-17, иммунодефицитным Rag-2^{-/-}/COL17-гуманизированным мышам [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, существует множество моделей, позволяющих исследовать особенности механизмов развития при различных заболеваниях кожи. Каждая модель обладает своими достоинствами и недостатками, позволяющими решить ту или иную поставленную перед исследователями задачу. Модель пассивной сенсибилизации при АД, вызванная введением IgE, подходит для исследования эффектов IgE-сенсибилизированных тучных клеток, но не совсем удобна для изучения нарушенной барьерной функции при этом заболевании. В то же время модель эпикутантной сенсибилизации хорошо имитирует дисфункцию дермального барьера, однако методика создания модели требует многократного нанесения различных аллергенов на кожу, используя специальную ленту. В большинстве генетически измененных моделей при псориазе мишенями являются единичные гены, что, с одной стороны, имеет явные преимущества, но с другой – требует использовать отдельную модель для изучения роли каждого специфического фактора в механизмах развития заболевания. Ряд биомоделей аутоиммунных заболеваний требует после иммунизации дополнительного воздействия физическими факторами, для других моделей необходимо содержание в условиях SPF-блока. На наш взгляд, необходимо комплексное использование разнообразных моделей, что позволит наиболее эффективно изучить неясные вопросы патогенеза и разработать новые действенные методики лечения данных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wagner E.F., Schonhaler H.B., Guinea-Viniegra J., Tschachler E. Psoriasis: what we have learned from mouse Models. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010; 6 (12): 704–714. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.157.
2. Wang H.X., Hemler M.E. Novel impact of EWI-2, CD9, and CD81 on TGF- β signaling in melanoma. *Mol. Cell. Oncol.* 2015; 2 (1): e1030536. DOI: 10.1080/23723556.2015.1030536.
3. Miyamoto D., Sottoa M.N., Otania C.S.V., Fukumoria L.M.I., Pereira N.V., Santia C.G., Marutaa C.W., Burnier Jrb M.N.N., Rebeisa M.M., Aokia V. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in pemphigus foliaceus patients with erythroderma. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 31 (2): 333–336. DOI: 10.1111/jdv.13905.
4. Samochocki Z., Bogaczewicz J., Sysa-Jezdrzejowska A., McCauliffe D.P., Kontny E., Wozniacka A. Expression of vascular endothelial growth factor and other cytokines in atopic dermatitis, and correlation with clinical features. *Int. J. Dermatol.* 2015; 55 (3): e141–146. DOI: 10.1111/ijd.13132.
5. Bjerre R.D., Bandier J., Skov L., Engstrand L., Johansen J.D. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2017; 177 (5): 1272–1278. DOI: 10.1111/bjd.15390.
6. Casset A., Mari A., Purohit A., Resch Y., Weghofer M., Ferrara R., Thomas W.R., Alessandri C., Chen K.W., de Blay F., Valenta R., Vrtala S. Varying allergen composition and content affects the in vivo allergenic activity of commercial Dermatophagoides pteronyssinus extracts. *Int. Arch. Allergy. Immunol.* 2012; 159 (3): 253–262. DOI: 10.1159/000337654.
7. Matsuoka H., Maki N., Yoshida S., Arai M., Wang J., Oikawa Y., Ikeda T., Hirota N., Nakagawa H., Ishii A. A mouse model of the atopic eczema / dermatitis syndrome by repeated application of a crude extract of house-dust mite Dermatophagoides farinae. *Allergy.* 2003; 58 (2): 139–145. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2003.23790.x.
8. Laouini D., Alenius H., Bryce P., Oettgen H., Tsitsikov E., Geha R.S. *IL-10* is critical for Th2 responses in a murine model of allergic dermatitis. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (7): 1058–1066. DOI: 10.1172/JCI18246.
9. Martel B.C., Lovato P., Bäumer W. et al. Translational Animal Models of Atopic Dermatitis for Preclinical Studies. *Yale. J. Biol. Med.* 2017; 90 (3): 389–402.
10. Shi V.Y., Bao L., Chan L.S. Inflammation-driven dermal lymphangiogenesis in atopic dermatitis is associated with CD11b+ macrophage recruitment and VEGF-C up-regulation in the *IL-4*-transgenic mouse model. *Microcirculation.* 2012; 19 (7): 567–579. DOI: 10.1111/j.1549-8719.2012.00189.x.
11. Kawasaki H., Nagao K., Kubo A., Hata T., Shimizu A., Mizuno H., Yamada T., Amagai M. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2012; 129 (6): 1538–1546. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.068.
12. Gunschmann C., Chiticariu E., Garg B., Hiz M.M., Mostmans Y., Wehner M., Scharfenberger L. Transgenic mouse technology in skin biology: inducible gene knockout in mice. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134 (7): 1–4. DOI: 10.1038/jid.2014.213.
13. Yonekawa H., Takada T., Shitara H., Taya C., Matsu-shima Y., Matsuoka K., Kikkawand Y. Mouse Models for Atopic Dermatitis Developed in Japan. Tokyo: Atopic Dermatitis, 2012: 2–20. DOI: 10.5772/26084.

14. Bae C.J., Shim S.B., Jee S.W., Lee S.H., Kim M.R., Lee J.W., Lee C.K., Hwang D.Y. IL-6, VEGF, KC and RANTES are a major cause of a high irritant dermatitis to phthalic anhydride in C57BL/6 inbred mice. *Allergol. Int.* 2010; 59 (4): 389–397. DOI: 10.2332/allergolint.10-OA-0207.
15. Zheng T., Oh M.H., Oh S.Y., Schroeder J.T., Glick A.B., Zhu Z. Transgenic expression of interleukin-13 in the skin induces a pruritic dermatitis and skin remodeling. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129 (3): 742–751. DOI: 10.1038/jid.2008.295.
16. Yoo J., Omori M., Gyarmati D., Zhou B., Aye T., Brewer A., Comeau M.R., Campbell D.J., Ziegler S.F. Spontaneous atopic dermatitis in mice expressing an inducible thymic stromal lymphopoietin transgene specifically in the skin. *J. Exp. Med.* 2005; 202 (4): 541–549. DOI: 10.1084/jem.20041503.
17. Dumortier A., Durham A.D., Di Piazza M., Vauclair S., Koch U., Ferrand G., Ferrero I., Demehri S., Song L.L., Farr A.G., Leonard W.J., Kopan R., Miele L., Hohl D., Finke D., Radtke F. Atopic dermatitis-like disease and associated lethal myeloproliferative disorder arise from loss of Notch signaling in the murine skin. *PLoS One.* 2010; 5 (2): e9258. DOI: 10.1371/journal.pone.0009258.
18. Tellkamp F., Benhadou F., Bremer J., Gnarra M., Knuver J., chaffenrath S., Vorhagen S. Transgenic mouse technology in skin biology: generation of knockin mice. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134 (12): 1–3. DOI: 10.1038/jid.2014.434.
19. Zhang P., Wu M.X. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers. Med. Sci.* 2018; 33 (1): 173–180. DOI: 10.1007/s10103-017-2360-1.
20. HogenEsch H., Sola M., Stearns T.M., Silva K.A., Kennedy V.E., Sundberg J.P. Angiogenesis in the skin of SHARPIN-deficient mice with chronic proliferative dermatitis. *Exp. Mol. Pathol.* 2016; 101 (3): 303–307. DOI: 10.1016/j.yexmp.2016.05.015.
21. Varricchi G., Granata F., Loffredo S., Genovese A., Marone G. Angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory skin disorders. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015; 73 (1): 144–153. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.03.041.
22. Wong L.S., Otsuka A., Yamamoto Y., Nonomura Y., Nakashima C., Honda T., Dainichi T., Kitoh A., Nakajima S., Hirakawa S., Miyachi Y., Kabashima K. Vascular endothelial growth factor partially induces pruritus via epidermal hyperinnervation in imiquimod-induced psoriasisiform dermatitis in mice. *J. Dermatol. Sci.* 2016; 83 (2): 148–151. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.04.008.
23. Wang X., Sun J., Hu J. IMQ Induced K14-VEGF Mouse: A Stable and Long-Term Mouse Model of Psoriasis-Like Inflammation. *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0145498. DOI: 10.1371/journal.pone.0145498.
24. Cohn M. Sourcebook of Models for Biomedical Research; Springer Science & Business Media: Berlin/Heidelberg, 2008: 9–33.
25. Bocheńska K., Smolińska E., Moskot M., Jakyb-kiewicz-Banecka J., Gabig-Cimińska M. Models in the Research Process of Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (12): e2514. DOI: 10.3390/ijms18122514.
26. Gudjonsson J.E., Johnston A., Dyson M., Valdimarsson H., Elder J.T. Mouse models of psoriasis. *J. Investig. Dermatol.* 2007; 127 (6): 1292–1308. DOI: 10.1038/sj.jid.5700807.
27. Schon M.P. Animal models of psoriasis: A critical appraisal. *Exp. Dermatol.* 2008; 17 (8): 703–712. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2008.00751.x.
28. Danilenko D.M. Review paper: Preclinical models of psoriasis. *Vet. Pathol.* 2008; 45 (4): 563–575. DOI: 10.1354/vp.45-4-563.
29. Shepherd J., Little M.C., Nicklin M.J. Psoriasis-like cutaneous inflammation in mice lacking interleukin-1 receptor antagonist. *J. Investig. Dermatol.* 2004; 122 (3): 665–669. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2004.22305.x.
30. Jean J., Pouliot R. *In vivo* and *in vitro* Models of Psoriasis. Laval: Tissue Engineering, 2010: 1–26. DOI: 10.5772/8582.
31. Wang H., Peters T., Sindrilaru A., Scharffetter-Kochanek K. Key role of macrophages in the pathogenesis of cd18 hypomorphic murine model of psoriasis. *J. Investig. Dermatol.* 2009; 129 (5): 1100–1114. DOI: 10.1038/jid.2009.43.
32. Croxford A.L., Karbach S., Kurschus F.C., Wörtge S., Nikolaev A., Yogev N., Klebow S., Schüler R., Reissig S., Piotrowski C., Brylla E., Bechmann I., Scheller J., Rose-John S., Thomas Wunderlich F., Münzel T., von Stebut E., Waisman A. *Il-6* regulates neutrophil microabscess formation in *il-17a*-driven psoriasisiform lesions. *J. Investig. Dermatol.* 2014; 134 (3): 728–735. DOI: 10.1038/jid.2013.404.
33. Johnston A., Fritz Y., Dawes S.M., Diaconu D., Al-Attar P.M., Guzman A.M., Chen C.S., Fu W., Gudjonsson J.E., McCormick T.S., Ward N.L. Keratinocyte overexpression of *il-17c* promotes psoriasisiform skin inflammation. *J. Immunol.* 2013; 190 (5): 2252–2262. DOI: 10.4049/jimmunol.1201505.
34. Swindell W.R., Johnston A., Carbajal S., Han G., Wohn C., Lu J., Xing X., Nair R.P., Voorhees J.J., Elder J.T., Wang X.J., Sano S., Prens E.P., DiGiovanni J., Pittelkow M.R., Ward N.L., Gudjonsson J.E. Genome-wide expression profiling of five mouse models identifies similarities and differences with human psoriasis. *PLoS One.* 2011; 6 (4): e18266. DOI: 10.1371/journal.pone.0018266.
35. Sferra R., Fargnoli M.C., Corbelli E., Pellegrini C., Peris K., Gaudio E., Vetuschi, A. Immunopathogenesis of psoriasis: a possible role of TGFbeta/Smads pathway. *Ital. J. Anat. Embryol.* 2014; 119 (3): 277–285.
36. Zenz R., Eferl R., Kenner L., Florin L., Hummerich L., Mehic D., Scheuch H., Angel P., Tschachler E., Wagner E.F. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of *jun* proteins. *Nature.* 2005; 437 (7057): 369–375. DOI: 10.1038/nature03963.
37. Jean J., Pouliot R. *In vivo* and *in vitro* models of psoriasis. London: In Tissue Engineering, 2010: 359–382.
38. Cantatore F.P., Maruotti N., Corrado A., Ribatti D. Angiogenesis dysregulation in the pathogenesis of systemic Sclerosis. *Biomed Res. Int.* 2017; 2017: 5345673. DOI: 10.1155/2017/5345673.
39. Varricchi G., Granata F., Loffredo S., Genovese A., Marone G. Angiogenesis and lymphangiogenesis in inflam-

- matory skin disorders. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015; 73 (1): 144–153. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.03.041.
40. Vaia M., Petrosino S., De Filippis D., Negro L., Guarino A., Carnuccio R., Di Marzo V., Iuvone T. Palmitoylethanolamide reduces inflammation and itch in a mouse model of contact allergic dermatitis. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 791: 669–674. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.10.005.
 41. Furukawa F., Yoshimasu T. Animal models of spontaneous and drug-induced cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev.* 2005; 4 (6): 345–350. DOI: 10.1016/j.autrev.2005.01.006.
 42. Otten J.V., Hashimoto T., Hertl M., Payne A.S., Sitaru C. Molecular diagnosis in autoimmune skin blistering conditions. *Curr. Mol. Med.* 2014; 14 (1): 69–95. DOI: 10.2174/15665240113136660079.
 43. Miyamoto D., Sottoa M.N., Otania C.S.V., Fukumoria L.M.I., Pereiraa N.V., Santia C.G., Marutaa C.W., BurnierJrb M.N.N., Rebeisa M.M., Aokia V. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in pemphigus foliaceus patients with erythroderma. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017; 31 (2): 333–336. DOI: 10.1111/jdv.13905.
 44. Amber K.T., Murrell D.F., Schmidt E., Joly P., Borradori L. Autoimmune Subepidermal Bullous Diseases of the Skin and Mucosae: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018; 54 (1): 26–51. DOI: 10.1007/s12016-017-8633-4.
 45. Schulze K., Galichet A., Sayar B.S., Scothern A., Hoald D., Zymann H., Siffert M., Zenhäusern D., Bolli R., Koch P.J., Garrod D., Suter M.M., Müller E.J. An adult passive transfer mouse model to study desmoglein 3 signaling in pemphigus vulgaris. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132 (2): 346–355. DOI: 10.1038/jid.2011.299.
 46. Hanakawa Y., Amagai M., Shirakata Y., Yahata Y., Tokumaru S., Yamasaki K., Tohyama M., Sayama K., Hashimoto K. Differential effects of desmoglein 1 and desmoglein 3 on desmosome formation. *J. Invest. Dermatol.* 2002; 119 (6): 1231–1236. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.19648.x.
 47. Kasperkiewicz M., Sadik C.D., Bieber K., Ibrahim S.M., Manz R.A., Schmidt E., Zillikens D., Ludwig R.J. Epidermolysis Bullosa Acquisita: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Options. *J. Invest. Dermatol.* 2016; 136 (1): 24–33. DOI: 10.1038/JID.2015.356.
 48. Chen M., Doostan A., Bandyopadhyay P., Remington J., Wang X., Hou Y., Liu Z., Woodley D.T. The cartilage matrix protein subdomain of type VII collagen is pathogenic for epidermolysis bullosa acquisita. *Am. J. Pathol.* 2007; 170 (6): 2009–2018. DOI: 10.2353/ajpath.2007.061212.
 49. Natsuga K., Nishie W., Shinkuma S., Ujiie H., Nishimura M., Sawamura D., Shimizu H. Antibodies to pathogenic epitopes on type XVII collagen cause skin fragility in a complement-dependent and -independent manner. *J. Immunol.* 2012; 188 (11): 5792–5799. DOI: 10.4049/jimmunol.1003402.
 50. Li Q., Ujiie H., Shibaki A., Wang G., Moriuchi R., Qiao H.J., Morioka H., Shinkuma S., Natsuga K., Long H.A., Nishie W., Shimizu H. Human IgG1 monoclonal antibody against human collagen 17 noncollagenous 16A domain induces blisters via complement activation in experimental bullous pemphigoid model. *J. Immunol.* 2010; 185 (12): 7746–7755. DOI: 10.4049/jimmunol.1000667.

Сведения об авторах:

Сергеева Ольга Николаевна, ассистент, кафедра патологической физиологии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID iD 0000-0003-0819-1967.

Аксененко Мария Борисовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической физиологии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID iD 0000-0001-7660-700X.

Фефелова Юлия Анатольевна, д-р биол. наук, доцент, кафедра патологической физиологии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID iD 0000-0001-5434-7155.

Сергеева Екатерина Юрьевна, д-р биол. наук, профессор, кафедра патологической физиологии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID iD 0000-0002-2089-6022.

Рукша Татьяна Геннадьевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID iD 0000-0001-8142-4283.

(✉) **Сергеева Ольга Николаевна**, e-mail: On_210@mail.ru.

Author information

Sergeeva Olga N., Assistant, Department of Pathological Physiology, KrasSMU n.a. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0819-1967.

Aksenenko Mariya B., PhD, Assistant of Professor, Department of Pathological Physiology, KrasSMU n.a. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7660-700X.

Fefelova Yulia A., DBSc, Assistant of Professor, Department of Pathological Physiology, KrasSMU n.a. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5434-7155.

Sergeeva Ekaterina Yu., DBSc, Professor, Department of Pathological Physiology, KrasSMU n.a. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2089-6022.

Ruksha Tatiana G., DM, Head of Department of Pathophysiology, KrasSMU n.a. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8142-4283.

(✉) **Sergeeva Olga N.**, e-mail: On_210@mail.ru.

Поступила в редакцию 06.02.2019

Подписана в печать 11.06.2019

Received 06.02.2019

Accepted 11.06.2019