

Оценка распространенности HLA DRB 1-DRQ1 гаплотипов и их взаимосвязи с тяжелым и рефрактерным течением акантолитической пузырчатки в Российской популяции

А. А. Лепехова¹, О. Ю. Олисова¹, А. С. Духанин², Н. П. Теплюк¹, Н. Л. Шимановский²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Акантолитическая пузырчатка представляет собой тяжелое, жизне-угрожающее аутоиммунное, генетически детерминированное заболевание, характеризующееся формированием аутоантител класса IgG к мембранам клеток шиповатого слоя и возникновением интраэпидермальных пузырей на коже и слизистых оболочках. Известно, что HLA аллели I и II классов являются потенциальными факторами риска развития заболевания. Ассоциация пузырчатки с HLA аллелями была подтверждена секвенированием и генотипированием в различных этнических группах. Чаще всего в мировой популяции в развитие АП вносят весомый вклад DRB 1*04:02, DRB 1*14:01, DRB 1*14:04 и DQB 1*05:04 HLA аллели. Существенную роль в развитии АП играют также гаплотипы, которые представляют собой сочетания аллелей (вариантов генов). Следует отметить, что распространенность DRB 1/DQB 1 гаплотипов у больных пузырчаткой, а также их возможная взаимосвязь с тяжелым и рефрактерным течением заболевания в российской популяции не исследовалась.

Цель исследования. Оценить распространенность HLA-DRB 1/HLA-DQB 1 гаплотипов в низком разрешении у пациентов с АП и их взаимосвязь с устойчивостью к терапии системными глюкокортикостероидами и степенью тяжести заболевания.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 106 больных АП. Из них 70 женщин и 36 мужчин. В группу контроля входило 92 здоровых добровольца. Из них 52 женщины и 40 мужчин. Степень тяжести заболевания оценивалась с помощью индекса PDAI. Наличие стероидной резистентности анализировалось с помощью консенсуса Murrell 2008 года. HLA типирование проводилось с помощью полимеразной цепной реакции. Для сравнения частот гаплотипов между группами здоровых доноров и пациентов с АП использовался точный тест Фишера.

Результаты. Гаплотипы DRB 1*04/DQB 1*05 и DRB 1*14/DQB 1*03 предрасполагали к развитию АП в российской популяции ($p < 0,00067$; $p < 0,008643$). Кроме того, у пациентов с данными гаплотипами наблюдалась тенденция к более тяжелому течению заболевания. Однако, статистически значимых различий по данным признакам получено не было. Следует отметить, что гаплотип DRB 1*11/DQB 1*03 наблюдался только у здоровых доноров, что говорит о его протективной роли в отношении развития АП в российской популяции.

Заключение. В проводимом исследовании были получены генетические биомаркеры предрасположенности к развитию АП в российской популяции. В перспективе данные гаплотипы можно рассмотреть в качестве предикторов среднего и тяжелого течения заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гаплотипы DRB 1/DQB 1, пузырчатка, стероидная резистентность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of HLA DRB 1-DQB 1 haplotypes prevalence and their association with severe and refractory pemphigus in Russian population

A. A. Lepekhova¹, O. Yu. Olishova¹, A. S. Dukhanin², N. P. Teplyuk¹, N. L. Shimanovsky²

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

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Pemphigus is known to be a life-threatening genetically predisposed autoimmune condition characterized by the formation of IgG antibodies to desmogleins 1 and 3 (Dsg 1, 3) in stratum spinosum and granulosum resulting in blister formation. HLA I and II class antigens express on a vast variety of immune cells including dendritic cells, macrophages, monocytes, Langerhans cells, endothelial cells, and thymic epithelial cells and, therefore play a crucial role in disease' pathogenesis. The association of pemphigus with HLA alleles has been confirmed through sequencing and genotype analysis across various ethnic groups. In global population the disease development is significantly influenced by specific genetic factors, particularly the HLA alleles DRB 1*04:02, DRB 1*14:01, DRB 1*14:04, and DQB 1*05:04. A significant role in the development of pemphigus is attributed to haplotypes, which are combinations of alleles (gene variants). Notably, that the prevalence of DRB 1/DQB 1 haplotypes among patients with pemphigus, as well as their potential association with the disease severity and steroid-resistance in Russian population, has yet to be investigated.

The aim of study. To evaluate the prevalence of HLA-DRB 1-HLA-DQB 1 haplotypes at low-resolution level in pemphigus patients and their potential association with the disease severity and reluctance to systemic steroid therapy.

Materials and methods. A total of 106 patients with confirmed diagnosis of pemphigus were genotyped for HLA class II genotypes. HLA frequencies were compared with unrelated healthy blood donors ($n=92$). Disease severity was assessed by PDAI index. The presence of steroid resistance was analyzed using the Murrell consensus from 2008. HLA typing was performed via PCR reaction. The statistical significance of differences between patients and controls was evaluated using Fisher's exact test.

Results. We found that DRB 1*04/DQB 1*05 and DRB 1*14/DQB 1*03 haplotypes predisposed to disease progression in Russian population ($p < 0.00067$; $p < 0.008643$). Moreover, patients who carried these haplotypes showed a tendency towards moderate and severe disease course. However, no statistically significant differences were found for these characteristics. It is also important to highlight that DRB 1*11/DQB 1*03 haplotype was found exclusively in healthy volunteers indicating its protective role against pemphigus in Russian population.

KEYWORDS: haplotypes DRB 1/DQB 1, pemphigus, steroid resistance.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Акантолитическая пузырчатка (АП) представляет собой тяжелое, жизне-угрожающее, аутоиммунное, генетически детерминированное заболевание, характеризующееся появлением внутриэпидермальных пузырей на коже и слизистых оболочках, возникающих в результате выработки ауто-антител класса IgG к десмосомальному аппарату шиповатого и зернистого слоев эпидермиса [1].

Вульгарная пузырчатка (ВП) является наиболее распространенным вариантом АП. Заболеваемость ВП в мировой популяции, согласно данным литературы, составляет 0.076–5 случаев на 100.000 человек [2]. Механизмы патогенеза АП остаются не до конца изученными. Важную роль в развитии АП играют генетические механизмы, в частности, взаимосвязь с HLA антигенами гистосовместимости I и II классов. Они представляют собой группу белков, которые располагаются на поверхности многих клеток, включая дендритные клетки, макрофаги, моноциты, клетки Лангерганса, эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки тимуса и т.д. и отвечают за иммунный ответ. Множество различных аллелей генов HLA обеспечивает разнообразие в иммунном ответе в популяции [3].

Известно, что некоторые HLA аллели являются факторами риска развития АП. Согласно данным литературы, сильная ассоциация с ВП наблюдалась у больных с наличием HLA-DRB 1*04:02 (чаще встречается у евреев-ашкенази), HLA-DRB 1*14:01, HLA-DRB 1*14:04 и HLA-DQB 1*05:04 аллелей (встречаются одновременно у европейцев и азиатов) [4]. Во французской популяции HLA-DRB 1*03 аллель являлась предрасполагающей к развитию паранеопластической пузырчатки (ПНП) [5]. В целом, по мировой популяции девять DRB 1 аллелей были ассоциированы с ВП. К ним относятся DRB 1*04:02, DRB 1*04:03, DRB 1*04:06, DRB 1*08:02, DRB 1*08:04, DRB 1*14:01, DRB 1*14:04, DRB 1*14:05, DRB 1*14:08, DQB 1*03:02 и DQB 1*05:03. [6, 7, 8, 9].

Некоторые авторы продемонстрировали четкую ассоциацию аллели DRB 1*08:04 у больных ВП с повышенным уровнем анти-десмоглеиновых антител ($p=0.02$) [10].

Что касается протективных аллелей, то следует отметить, что HLA-DQB*03:01 в исследовании случай-контроль защищала иранскую популяцию от развития пузырчатки [7]. Однако, в других популяциях наблюдались некоторые различия по протективным HLA-DQB 1 аллелям. Так, например, DQB 1*06:01 и DQA 1*01:03 аллели защищали японскую популяцию от развития АП [11]. В словацкой, турецкой, индийской и тунисской популяциях к таким аллелям относилась DQB 1*06 [12, 13, 14, 15]. Во французской, английской, турецкой, бразильской (смешанные этнические группы) популяциях DQB 1*02 аллель носила защитный по отношению к развитию АП характер [6, 13, 16, 17, 18].

Стоит подчеркнуть, что данные о связи определенных аллелей HLA с тяжестью заболевания имеют противоречивый характер. Согласно исследованию Svecova D et al. 2015, аллели DRB 1*04:02 и DQB 1*03:02 ассоциировались с более тяжелым течением заболевания [19]. Однако Le et al. 2022 продемонстрировали, что аллели DRB 1*04, напротив, могут быть связаны с легкими и умеренными формами заболевания [20].

По данным мета-анализа Baker J et al. 2023 DRB 1*04:02, DQB 1*05:03, или DRB 1*0804 аллели у больных пузырчаткой чаще всего ассоциировались с поражением кожи и слизистой оболочки полости рта (СОПР) [21]. Интересно, что пациенты, которые не являлись носителями данных аллелей страдали, как правило, только изолированным поражением СОПР [21].

Существенную роль в развитии АП играют гаплотипы. Они представляют собой сочетания аллелей (вариантов генов), расположенных на одной хромосоме и передающихся вместе. Это определенные сегменты ДНК, которые могут быть взаимосвязаны и наследоваться от родителей к потомству. Кроме того, термин «гаплотип» может также относиться к наследованию кластера однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), которые представляют собой вариации в отдельных позициях в последовательности ДНК среди индивидуумов [22]. Некоторые гаплотипы могут увеличивать риск развития АП.

По данным литературы при исследовании частоты встречаемости гаплотипов у больных АП существует значительный дисбаланс сцепления между локусами DR и DQ, связанными с ВП, включая такие гаплотипы, как DQB 1*05:03-DRB 1*14:01, DRB 1*04-DQB 1*03:08 и DRB 1*04-DQA 1*03:01 [22, 23]. Однако, до сих пор не установлено, влияют ли избыточно или недостаточно представленные DRB 1/DQB 1 гаплотипы на развитие АП в Российской популяции.

Цель исследования

Оценка распространенности гаплотипов HLA-DRB 1-HLA-DQB 1 в низком разрешении у больных АП и их взаимосвязи с резистентностью к терапии СГК и тяжестью течения.

Материалы и методы

Проводилось исследование случай-контроль. В работе принимали участие 106 больных АП (основная группа, № 1), находившихся на лечении в клинике УКБ № 2 кожных и венерических болезней федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации (Сеченовский Университет). Из них 70 женщин и 36 мужчин. 86 пациентов страдали ВП, 13 – листовидной пузырчаткой (ЛП), 6 – паранеопластической (ПНП) и один – вегетирующей (ВеП). Средний возраст больных составил 53 года. Критерии включения в группу № 1: диагноз АП подтвержденный гистологическим и иммуногистохимическими методами исследования, а также реакцией прямой иммунофлюоресценции. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании. Женщины и мужчины старше 18 лет. К критериям невключения относились: возраст младше 18 лет, пациенты, которые по какой-либо причине не смогли завершить участие в исследовании.

В группу контроля входило 92 здоровых добровольца. Из них 52 женщины и 40 мужчин. Средний возраст здоровых добровольцев составлял 55 лет. Критерии включения в контрольную группу предусматривали отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний, таких как онкология, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, а также болезни печени и почек. Донор не должен был иметь активные инфекционные заболевания (например, грипп, ОРВИ и другие) и не должен был принимать определенные лекарства (включая антибиотики, противовирусные препараты и вакцины) за месяц до сдачи крови. Материалы у здоровых доноров были получены в центре крови федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Степень тяжести больных рассчитывалась с помощью валидизированного индекса PDAI. Легкая степень АП характеризовалась диапазоном до 15 баллов, средняя – 15–45, тяжелая – более 45 [24].

Наличие стероидной резистентности (СР) у больных АП оценивалось с помощью консенсуса Murrell et al. 2008, согласно которому она характеризовалась появлением новых высыпаний, продолжением увеличения старых элементов или отсутствием заживления старых высыпаний, несмотря на трехнедельную монотерапию преднизолоном в дозе 7,5–1,5 мг/кг/день или в сочетании со следующими препаратами:

- циклофосфамид 2 мг/кг/день в течение 12 недель,
- азатиоприн 2,5 мг/кг/день в течение 12 недель (если уровень тиопурина S-метилтрансферазы TPMT был в норме),
- метотрексат 20 мг/неделю в течение 12 недель, или
- микофенолата мофетил 3 г/день в течение 12 недель [25].

HLA типирование

Лабораторная часть проводилась на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева МБФ «РНИМУ им. И.Н. Пирогова». ДНК извлекалась из образцов крови с использованием набора Qiagen QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Хильден, Германия). Для типирования HLA генов DRB1* и DQB1* использовалось 50 нг извлеченной

ДНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением последовательных специфических праймеров. В проводимом исследовании использовались наборы HISTOTYPE SSP (BAG, Лич, Германия) и AllSet+™ Gold SSP Typing Kits (Invitrogen Corp., Мадисон, Висконсин, США), в соответствии с инструкциями производителя.

Продукты ПЦР были разделены с помощью электрофореза на 2% агарозном геле и окрашены бромидом этидия для визуализации. Изображения гелей были проанализированы с использованием программного обеспечения HISTO MATCH, что обеспечило точность интерпретации результатов.

Оценивались следующие гаплотипы: DRB1*7/DQB1*6, DRB1*7/DQB1*5, DRB1*7/DQB1*3, DRB1*7/DQB1*2, DRB1*4/DQB1*6, DRB1*4/DQB1*5, DRB1*4/DQB1*4, DRB1*4/DQB1*3, DRB1*4/DQB1*2, DRB1*3/DQB1*5, DRB1*3/DQB1*3, DRB1*3/DQB1*2, DRB1*16/DQB1*6, DRB1*16/DQB1*5, DRB1*16/DQB1*4, DRB1*16/DQB1*3, DRB1*16/DRB1*2, DRB1*15/DQB1*6, DRB1*15/DQB1*5, DRB1*15/DQB1*3, DRB1*15/DQB1*2, DRB1*14/DQB1*6, DRB1*14/DQB1*5, DRB1*14/DQB1*3, DRB1*14/DQB1*2, DRB1*13/DQB1*6, DRB1*13/DQB1*5, DRB1*13/DQB1*3, DRB1*12/DQB1*6, DRB1*12/DQB1*5, DRB1*12/DQB1*3, DRB1*12/DQB1*2, DRB1*11/DQB1*6, DRB1*11/DQB1*5, DRB1*11/DQB1*3, DRB1*11/DQB1*2, DRB1*1/DQB1*6, DRB1*1/DQB1*5, DRB1*1/DQB1*3, DRB1*1/DQB1*2.

Статистическая обработка полученных данных

Частоты гаплотипов оценивались с помощью алгоритма ожидания-минимизации в программном пакете ARLEQUIN (версия 3.11). Для анализа различий в частотах гаплотипов между группами здоровых доноров и пациентов с АП был применен точный тест Фишера. Силу ассоциации

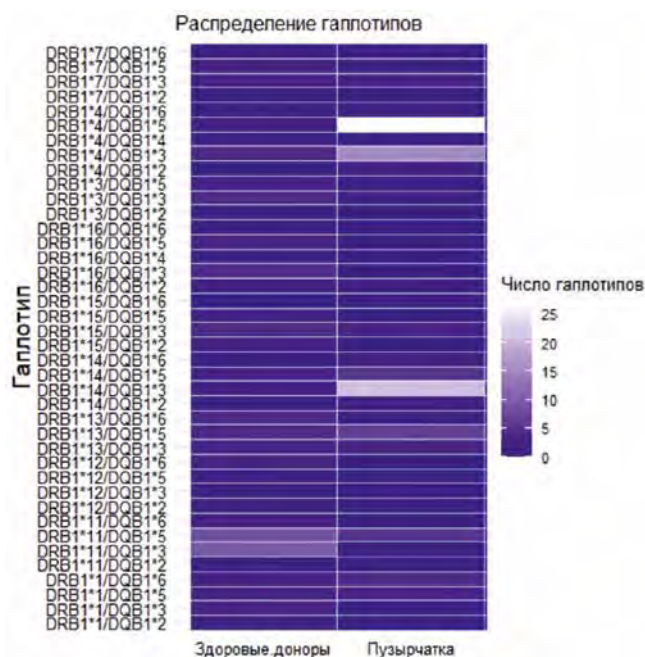


Рисунок 1. Тепловая карта распределения гаплотипов у больных АП и здоровых доноров в зависимости от скорректированных p-value

между аллелями HLA и АП оценивали с помощью отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительных интервалов (ДИ), при этом значение $p < 0,01$ считалось статистически значимым. Все значения p были скорректированы для множественных сравнений по методу Бенджамини-Хохберга.

Результаты исследования

Распределение гаплотипов у больных пузырчаткой и здоровых доноров

При оценке частоты встречаемости гаплотипов, представленных в таблице было выявлено, что гаплотипы DRB1*04/DQB1*05 ($n=27$) и DRB1*14/DQB1*03 ($n=20$) встречались среди больных АП значимо чаще, чем можно было ожидать по выборке здоровых доноров ($p < 0,00067$; $p < 0,008643$). В то время, как гаплотип DRB1*11/DQB1*03, наоборот, наблюдался только у здоровых доноров (рис. 1, 2, табл. 1).

Распределение больных АП с гаплотипами DRB1*04/DQB1*05 и DRB1*14/DQB1*03 по степени тяжести заболевания по индексу PDAI

Следует отметить, что в группе больных АП с гаплотипом DRB1*04/DQB1*05 преобладала средняя степень тяжести заболевания ($n=15$), по шесть пациентов приходилось на легкую и тяжелую степень соответственно (рис. 3).

Среди носителей гаплотипа DRB1*14/DQB1*03 ($n=20$) легкая степень тяжести наблюдалась у трех больных АП. 11 и 6 больных страдали средней и тяжелой степенью тяжести (индекс PDAI) заболевания соответственно (рис. 4).

Распределение больных АП с гаплотипами DRB1*04/DQB1*05 и DRB1*14/DQB1*03 в зависимости от наличия или отсутствия стероидной резистентности

У больных АП с гаплотипом DRB1*04/DQB1*05 не наблюдалось статистически значимых различий по наличию СР ($p > 0,01$). Двенадцать пациентов неадекватно отвечали на терапию СГК, тогда как 15 больных были стероид-чувствительными.

Следует отметить, что в группе больных АП с гаплотипом DRB1*14/DQB1*03 также не прослеживалось

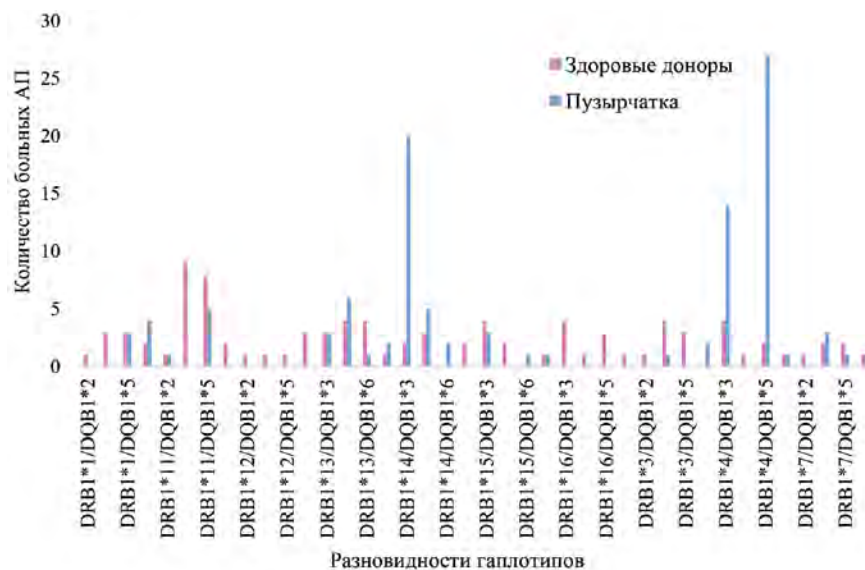


Рисунок 2. Количественное распределение гаплотипов у здоровых доноров и больных АП

Таблица 1
Сравнительная характеристика больных АП и здоровых доноров по недопредставленным и перепредставленным гаплотипам в зависимости от p -значения

Гаплотип	Здоровые доноры	Пузырчатка	Недопредставленные		Перепредставленные	
			p_under	p_under_adj	p_over	p_over_adj
DRB1*01/DQB1*02	1	0	0.465	0.8087	1.0000	1
DRB1*01/DQB1*03	3	0	0.102272	0.6818	1.0000	1
DRB1*01/DQB1*05	3	3	0.586971	0.9392	0.7250	1
DRB1*01/DQB1*06	2	4	0.850526	1.0000	0.4229	1
DRB1*11/DQB1*02	1	1	0.712537	0.9828	0.7872	1
DRB1*11/DQB1*03	9	0	0.001239	0.0496	1.0000	1
DRB1*11/DQB1*05	8	5	0.216461	0.7249	0.9130	1
DRB1*11/DQB1*06	2	0	0.217463	0.7249	1.0000	1
DRB1*12/DQB1*02	1	0	0.465	0.8087	1.0000	1
DRB1*12/DQB1*03	1	0	0.465	0.8087	1.0000	1
DRB1*12/DQB1*05	1	0	0.465	0.8087	1.0000	1
DRB1*12/DQB1*06	3	0	0.102272	0.6818	1.0000	1
DRB1*13/DQB1*03	3	3	0.586971	0.9392	0.7250	1
DRB1*13/DQB1*05	4	6	0.75901	0.9841	0.4793	1
DRB1*13/DQB1*06	4	1	0.149837	0.7249	0.9782	1
DRB1*14/DQB1*02	1	2	0.844884	1.0000	0.5596	1
DRB1*14/DQB1*03	2	20	0.999955	1.0000	0.0004	0.008643
DRB1*14/DQB1*05	3	5	0.799758	0.9997	0.4549	1
DRB1*14/DQB1*06	0	2	1	1.0000	0.2928	1
DRB1*15/DQB1*02	2	0	0.217463	0.7249	1.0000	1
DRB1*15/DQB1*03	4	3	0.424914	0.8087	0.8295	1
DRB1*15/DQB1*05	2	0	0.217463	0.7249	1.0000	1
DRB1*15/DQB1*06	0	1	1	1.0000	0.5400	1
DRB1*16/DQB1*02	1	1	0.712537	0.9828	0.7872	1
DRB1*16/DQB1*03	4	0	0.048365	0.6818	1.0000	1
DRB1*16/DQB1*04	1	0	0.465	0.8087	1.0000	1
DRB1*16/DQB1*05	3	0	0.102272	0.6818	1.0000	1

Продолжение табл. 1

DRB 1*16/DQB 1*06	1	0	0.465	0.8087	1.0000	1
DRB 1*03/DQB 1*02	1	0	0.465	0.8087	1.0000	1
DRB 1*03/DQB 1*03	4	1	0.149837	0.7249	0.9782	1
DRB 1*03/DQB 1*05	3	0	0.102272	0.6818	1.0000	1
DRB 1*04/DQB 1*02	0	2	1	1.0000	0.2928	1
DRB 1*04/DQB 1*03	4	14	0.988887	1.0000	0.0403	0.537475
DRB 1*04/DQB 1*04	1	0	0.465	0.8087	1.0000	1
DRB 1*04/DQB 1*05	2	27	0.999999	1.0000	0.0000	0.00067
DRB 1*04/DQB 1*06	1	1	0.712537	0.9828	0.7872	1
DRB 1*07/DQB 1*02	1	0	0.465	0.8087	1.0000	1
DRB 1*07/DQB 1*03	2	3	0.762674	0.9841	0.5740	1
DRB 1*07/DQB 1*05	2	1	0.447844	0.8087	0.9010	1
DRB 1*07/DQB 1*06	1	1	0.712537	0.9828	0.7872	1

Примечание: * в таблице приведены р-значения в одностороннем точном тесте Фишера и скорректированные на множественные сравнения р-значения (метод Бенджамини-Хохберга)



Рисунок 3. Распределение больных АП с гаплотипом DRB 1*04/DQB 1*05 по степени тяжести заболевания согласно индексу BDAI



Рисунок 4. Распределение больных АП с гаплотипом DRB 1*14/DQB 1*03 по степени тяжести заболевания согласно индексу BDAI

достоверных различий ($p > 0,01$). Семь и 15 пациентов были стероид-резистентными и стероид-чувствительными соответственно.

Обсуждение полученных результатов

Исследования показали, что HLA-DRB 1*04:02, HLA-DRB 1*14:01 и HLA-DQB 1*05:03 аллели предрасполагали к развитию АП в мировой популяции [6, 23]. В то время, как DRB 1*03, DRB 1*07 и DRB 1*15 HLA аллели защищали популяцию от развития заболевания [27].

Стоит подчеркнуть, что способность антиген-презентирующих клеток, которые экспрессируют различные молекулы HLA, к презентации антигенных пептидов Дсг3 остается недостаточно изученной. Неизвестно, могут ли клетки с наиболее распространенными молекулами HLA инициировать аутореактивный ответ, так как некоторые пациенты могут также носить другие разновидности аллелей, например – DQB*05:03 или DQB 1*03:01 [28, 29].

Согласно ряду исследований, Дсг-специфические Т-клетки, изолированные *in vitro* у пациентов с АП, способны распознавать несколько фрагментов внеклеточных участков Дсг у одного и того же пациента. Однако преобладающий эпитоп в настоящее время установить не удалось [30, 31, 32].

Кроме того, исследования показали, что многие аутоиммунные заболевания, в частности, тяжелые жизне-угрожающие буллезные дерматозы имеют ассоциации с генами HLA, что подчеркивает их важную роль в патогенезе данных заболеваний [33].

Так, влияние HLA антигенов I и II классов на развитие АП исследовалось в различных популяциях, а именно: турецкой, египетской, американской, японской, китайской, индийской, итальянской, пакистанской, южнокорейской, аргентинской, французской, марокканской, израильской, иранской, тунисской и т.д. [5, 26, 34, 35, 36].

В российской популяции согласно исследованию Олисовой и соавт. 2024, HLA-DRB 1*4 и DRB 1*14 аллели предрасполагали к развитию АП, в то время как HLA-DRB 1*11, DRB 1*16 и DRB 1*3 аллели являлись защитными по отношению к дебюту заболевания [29]. Кроме того, авторы исследования также указали, что DRB 1*04:02 аллель предрасполагала ко всем формам пузырчатки, включая ПНП [29]. Аллели DRB 1*14:05 и DQB 1*03:02 чаще всего встречались у больных ВП и ЛП, тогда, как DQB 1*05:03 аллель также ассоциировалась с ПНП [29]. Дрожжина и соавт. 2025 также выявили предрасполагающие к развитию АП аллели в российской популяции. К ним относились HLA-DRB 1*3, DRB 1*4, DRB 1*14, DRB 1*16, DQB 1*03:04, DQB 1*05:02–4, DQB 1*05:03, DQB 1*02 и DQA 1*03:01 аллели [37].

Что касается оценки частоты встречаемости DRB 1-DQB 1 гаплотипов у больных АП, то стоит обратить внимание, что DRB 1*14:01-DQB 1*05:03 гаплотип встречался значительно чаще у больных ЛП в европейских и азиатских популяциях [33, 38, 39].

В проводимом исследовании было установлено, что гаплотипы DRB 1*04/DQB 1*05, DRB 1*14/DQB 1*03 встречались статистически значимо чаще у больных АП по сравнению с группой контроля ($p < 0,00067$; $p < 0,008643$). Полученные нами результаты согласуются с некоторыми данными литературы [19, 40, 41]. Вместе с тем, наблюдались и некоторые различия. Например, в болгарской популяции с АП положительно коррелировали HLA-DRB 1*04:02/DQB 1*03 и DRB 1*14/DQB 1*05 гаплотипы, в то время как DRB 1*03:01/DQB 1*02 и DRB 1*11/DQB 1*03 носили протективный в отношении ее развития характер. Интересно, что другие авторы, про-

демонстрировали, что DRB 1*11 и DQB 1*03:01 аллели, наоборот, способствовали формированию акантолиза у больных АП в итальянской популяции [39]. Интересно, что HLA-DRB 1*04:02:01 и HLA-DRB 1*14:01:01/14:54 гаплотипы ассоциировались с АП в египетской и немецкой популяциях ($p=4.6E-4$) [42]. Следует отметить, что аллели HLA-DRB 1*14:54 и HLA-DRB 1*14:01:01 отличались лишь в области, не относящейся к сайту связывания антигена. Это различие обусловлено полиморфизмом нуклеотидов на экзоне 3, который приводит к замене кодона 112, а именно – тирозин заменялся на гистидин [42]. Тот факт, что одни и те же ассоциации наблюдаются у пациентов из разных этнических групп, подчеркивает сильное влияние этих генов на развитие пузырчатки [42]. Однако, например, в египетской популяции HLA-DRB 1*08:04:01 аллель не находилась в состоянии связанного равновесия с уже известными аллелями, ассоциированными с АП [42].

Существует также ограниченное количество исследований относительно взаимосвязи между некоторыми гаплотипами и степенью тяжести заболевания. Так, например, во вьетнамской популяции за более легкое течение заболевания отвечала HLA-DRB 1*04 аллель [43]. Однако, например, в словацкой популяции высокая концентрация анти-Дсг3 IgG наблюдалась у носителей DRB 1*04:02 аллели по сравнению с теми больными, у которых данной аллели не наблюдалось (критерий Манна-Уитни; $z=-3.701$; $p=0.00$) [44]. Интересно также, что HLA-Cw*14 аллель ассоциировалась с тяжелой ПНП [45]. Таким образом, можно сделать вывод, что аллели и гаплотипы, связанные с тяжелым течением заболевания в разных популяциях различались.

В нашем исследовании наблюдалась тенденция к более высокой частоте встречаемости гаплотипа DRB 1*14/DQB 1*03 у больных АП средней (55%) и тяжелой (30%) степени тяжести. Средняя степень тяжести (55%) также чаще всего встречалась у носителей DRB 1*04/DQB 1*05 гаплотипа.

Следует отметить, что различий по гаплотипам в зависимости от наличия или отсутствия у больных пузырчаткой стероидной резистентности статистически значимых различий получено не было.

Существенную роль также играет неравновесие между локусами DR и DQ. Так, в исследовании Lee E et al. 2006 обнаружили, что гаплотипы DRB 1*04:02/DQB 1*03:02 и гаплотипы DRB 1*04:02, не включавшие DQB 1*03:02 аллель чаще всего наблюдались у больных ВП по сравнению со здоровыми донорами, несмотря на то, что по данным мета-анализа Li S et al. 2018 DQB 1*03:02 аллель ассоциировалась с АП в 18 популяциях [23]. Кроме того, Lee et al. 2006 продемонстрировали, что HLA-DRB 1*14:01 аллель сама по себе не являлась фактором риска развития ВП, но достаточно часто встречалась в ассоциации с HLA-DQB 1*05:03, подтверждая роль неравновесия между данными локусами в развитии заболевания в северо-американской популяции [23].

На сегодняшний день по данным литературы именно HLA-DRB 1*04:02 и HLA-DQB 1*05:03 аллели непосредственно вовлечены в иммунопатогенез заболевания

[27, 46, 47]. Veldman et al. 2003 в проводимом исследовании установили, что только антиген-презентирующие клетки, экспрессирующие HLA-DRB 1*04:02 и HLA-DQ1*05:03 могли презентировать Дсг3 реактивными CD4+ Т-лимфоцитам [48].

Заключение

Проведенное исследование выявило значимые ассоциации с гаплотипами DRB 1*04/DQB 1*05 и DRB 1*14/DQB 1*03 и развитием АП ($p<0.00067$ и $p<0.008643$ соответственно). Кроме того, у носителей данных гаплотипов наблюдалась тенденция к более тяжелому течению заболевания. Однако, следует отметить, что в зависимости от наличия или отсутствия неадекватного ответа на лечение СГК у обследуемых больных статистически значимых различий получено не было ($p>0.01$), что является предметом для исследования на более крупной выборке больных.

Гаплотипы DRB 1*04/DQB 1*05 и DRB 1*14/DQB 1*03 можно рассматривать в качестве генетических биомаркеров предрасположенности к развитию данного заболевания в Российской популяции, что вероятно связано с их влиянием на усиление иммунного ответа против десмоглеинов. Напротив, гаплотип DRB 1*11/DQB 1*03 наблюдался только у здоровых доноров, что позволяет предположить его протективную роль в отношении развития пузырчатки. Полученные данные подчеркивают важность HLA-типирования для оценки риска развития заболевания и могут служить основой для дальнейших исследований, направленных на изучение молекулярных механизмов патогенеза пузырчатки, а также разработки новых потенциальных таргетных методов терапии этого тяжелого и жизне-угрожающего дерматоза.

Список литературы / References

- Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res.* 2018 Apr;66(2):255–270. DOI: 10.1007/s12026-018-8986-7
- Langan S.M., Smeeth L., Hubbard R., et al. (2008). Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *Brmj*, 337, a180. doi:10.1136/bmj.a180
- Ros-Schumacher M., Baker J., Waris J., Seiffert-Sinha K., Sinha A.A. Worldwide epidemiologic factors in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Front Immunol.* 2023 Apr 25; 14:1159351. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1159351
- Yan L., Wang J.M., Zeng K. Association between HLA-DRB 1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 167, 768–777 (2012).
- Martel P., Loiseau P., Joly P., Busson M., Lepage V. et al. Paraneoplastic pemphigus is associated with the DRB 1*03 allele. *J Autoimmun.* 2003 Feb;20(1):91–5. DOI: 10.1016/S0896-8411(02)00092-6
- Loiseau P., Leclerc L., Prost C., Lepage V. et al. HLA class II polymorphism contributes to specify desmoglein derived peptides in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Autoimmun.* 2000; 15:67.
- Mobini N., Yunis E.J., Alper C.A., Yunis J.J., Delgado J.C. et al. Identical MHC markers in non-Jewish Iranian and Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris: possible common central Asian ancestral origin. *Hum Immunol.* 57:62, 1997.
- Yamashina Y., Miyagawa S., Kawatsu T., Iida T., Higashimine I., Shirai T., Kaneshige T. Polymorphisms of HLA class II genes in Japanese patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens.* 52: 74, 1998.
- Zhou S.H., Lin L., Jin P.Y., Ye S.Z. Association between HLA-DRB 1, DQB 1 genes and pemphigus vulgaris in Chinese Hans. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2003 Feb; 20 (1): 79–81. Chinese.
- Baker J., Seiffert-Sinha K., Sinha A.A. Patient genetics shape the autoimmune response in the blistering skin disease pemphigus vulgaris. *Front Immunol.* 2023 Jan 10; 13: 1064073. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1064073
- Niizeki H., Inoko H., Mizuki N., Inamoto N., Watababe K., Hashimoto T., Nishikawa T. HLA-DQA1, -DQB1 and -DRB1 genotyping in Japanese pemphigus vulgaris patients by the PCR-RFLP method. *Tissue Antigens.* 1994 Oct; 44 (4): 248–51. DOI: 10.1111/j.1399-0039.1994.tb02390.x
- Párnická Z., Švecová D., Javor J., Shawkatová I., Buc M. High susceptibility to pemphigus vulgaris due to HLA-DRB 1*14:54 in the Slovak population. *Int J Immunogenet.* 2013 Dec; 40 (6): 471–5. DOI: 10.1111/iji.12052
- Dere G., Yavuz I.H., Ozaydin Yavuz G., Bayram Y., Gunes Bilgili S., Ozturk M. Assessment of HLA-A, HLA-DR, and HLA-DQ alleles in patients with pemphigus vulgaris from eastern of Turkey. *J Cosmet Dermatol.* 2020 Sep; 19 (9): 2432–2437. DOI: 10.1111/jocd.13298

14. Priyadarshini A., George R., Daniel D., Varughese S., Jayaseelan V. Association between human leukocyte antigen-DRB1 and human leukocyte antigen-DQB1 alleles and pemphigus vulgaris in Indian patients: A case-control study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018 May-Jun;84(3):280–284. DOI: 10.4103/ijdv.1UDVL_1014_16.
15. Abida O., Zitouni M., Kallel-Sellami M., Mahfoudh N., Kammoun A. et al; Franco-Tunisian Group for Survey and Research on Pemphigus. Tunisian endemic pemphigus foliaceus is associated with the HLA-DR3 gene: anti-desmoglein 1 antibody-positive healthy subjects bear protective alleles. *Br J Dermatol.* 2009 Sep; 161 (3): 522–7. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09207.x
16. Saha M., Harman K., Mortimer N. J., Binda V., Black M. M., Kondeatis E., Vaughan R., Groves R. W. Pemphigus vulgaris in White Europeans is linked with HLA Class II allele HLA DRB1*1454 but not DRB1*1401. *J Invest Dermatol.* 2010 Jan; 130 (1): 311–4. DOI: 10.1038/jid.2009.241
17. Koc C. K., Sallakci N., Akman-Karakas A., Alpsoy E., Yegin O. Human leukocyte antigens class I and class II in patients with pemphigus in southern Turkey. *Int J Dermatol.* 2013 Jan; 52 (1): 53–8. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2012.05541.x
18. de Sena Nogueira Maehara L., De-Souza-Santana F. C., Porro A. M., Marcos E. V. C., Ura S., Nolte I. M. et al. HLA class II alleles of susceptibility and protection in Brazilian and Dutch pemphigus foliaceus. *Br J Dermatol.* 2018 Mar; 178 (3): e212–e214. DOI: 10.1111/bjd.16022
19. Svecova D., Parnicka Z., Pastyrkova L., Urbancsek S., Luha J., Buc M. HLA DRB1* and DQB1* alleles are associated with disease severity in patients with pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol.* (2015) 54 (2): 168–73. DOI: 10.1111/ijd.12418
20. Le T. T. V., Vuong T. T. B., Ong T. P., Do M. D. Allele frequency and the associations of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 polymorphisms with pemphigus subtypes and disease severity. *Med (Baltimore).* (2022) 101 (7): e28855. DOI: 10.1097/MD.00000000000028855
21. Baker J., Seiffert-Sinha K., Sinha A. A. Patient genetics shape the autoimmune response in the blistering skin disease pemphigus vulgaris. *Front Immunol.* 2023 Jan 10; 13: 1064073. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1064073
22. Zivanovic D., Bajic S., Medenica L., Andric Z., Popadic D. Human leukocyte antigen class II (DRB1 and DQB1) alleles and haplotypes frequencies in patients with pemphigus vulgaris among the Serbian population. *HLA.* 2016 May; 87 (5): 367–74. DOI: 10.1111/tan.12796
23. Lee E., Lendas K. A., Chow S., Pirani Y., Gordon D., Dionisio R., Nguyen D., Spizuoco A., Fotino M., Zhang Y., Sinha A. A. Disease relevant HLA class II alleles isolated by genotypic, haplotypic, and sequence analysis in North American Caucasians with pemphigus vulgaris. *Hum Immunol.* 2006 Jan-Feb; 67 (1–2): 125–39. DOI: 10.1016/j.humimm.2005.09.003
24. Daniel B. S., Herftl M., Werth V. P., Emig R., Murrell D. F. Severity score indexes for blistering diseases. *Clin Dermatol.* 2012; 30 (1): 108–113. doi:10.1016/j.clindermatol.2011.03.01
25. Murrell D. F., Dick S., Ahmed A. R., Amagai M. et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jun; 58 (6): 1043–6. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.01.012
26. Loiseau P., Leclach L., Prost C. et al. HLA class II polymorphism contributes to specify desmoglein derived peptides in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Autoimmun.* 2000; 15: 67–73.
27. Yan L., Wang J. M., Zeng K. Association between HLA-DRB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2012 Oct; 167 (4): 768–77. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11040.x
28. Miyagawa S., Amagai M., Nizeki H. et al. HLA-DRB1 polymorphisms and autoimmune responses to desmogleins in Japanese patients with pemphigus. *Tissue Antigens.* 1999. Vol. 54, N4, P. 333–340. DOI: 10.1034/j.1399-0039.1999.540402.x
29. Олисова О. Ю., Лепехова А. А., Духанин А. С., Теплюк Н. П., Шимановский Н. Л. Оценка распространенности HLA DRB1 и DRQ1 аллелей у больных разными формами пузырчатки в российской популяции. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2024; 27 (2): 143–153. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv624417>
- Olisova O. Yu., Lepekhova A. A., Dukhanin A. S., Teplyuk N. P., Shimanovsky N. L. Estimation of the prevalence of HLA DRB1 and DRQ1 alleles in patients with different forms of pemphigus in the Russian population. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2024; 27 (2): 143–153. [In Russ.]. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv624417>
30. Veldman C. M., Gebhard K. L., Uter W. et al. T cell recognition of desmoglein 3 peptides in patients with pemphigus vulgaris and healthy individuals. *J Immunol.* 2004; 172 (6): 3883–3892. DOI: 10.4049/jimmunol.172.6.3883
31. Holstein J., Solimani F., Baum C. et al. Immunophenotyping in pemphigus reveals a Th17/Tfh17 cell-dominated immune response promoting desmoglein 1/3-specific autoantibody production. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147 (6): 2358–2369. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.11.008
32. Lin M. S., Swartz S. J., Lopez A. et al. Development and characterization of desmoglein-3 specific T cells from patients with pemphigus vulgaris. *J Clin Invest.* 1997; 99 (1): 31–40. DOI: 10.1172/JCI119130
33. Sinha A. A. The genetics of pemphigus. *Dermatol Clin.* 2011 Jul; 29 (3): 381–91. vii. DOI: 10.1016/j.def.2011.03.020
34. Birol M. S., Anadolu R. Y., Tutkak H., Gurgey E. HLA-class I and class II antigens in Turkish patients with pemphigus. *Int J Dermatol.* 2002 Feb; 41 (2): 79–83. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2002.01370.x
35. Shams S., Amirzargar A. A., Yousefi M., Rezaei N. et al. HLA class II (DRB, DQA1 and DQB1) allele and haplotype frequencies in the patients with pemphigus vulgaris. *J Clin Immunol.* 2009 Mar; 29 (2): 175–9. DOI: 10.1007/s10875-008-9244-x
36. Abida O., Zitouni M., Kallel-Sellami M., Mahfoudh N., Kammoun A. et al; Franco-Tunisian Group for Survey and Research on Pemphigus. Tunisian endemic pemphigus foliaceus is associated with the HLA-DR3 gene: anti-desmoglein 1 antibody-positive healthy subjects bear protective alleles. *Br J Dermatol.* 2009 Sep; 161 (3): 522–7. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09207.x
37. Дрожжина М. Б., Кошкин С. В., Чупраков П. Г. Значение генов гистосовместимости HLA II класса в прогнозировании риска развития ряда пузырных дерматозов. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2025; 101 (1): 69–84. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16779>
- Drozhzhina M. B., Koshkin S. V., Chuprakov P. G. The Importance of HLA Class II Histocompatibility Genes in Predicting the Risk of Developing a Number of Bulloous Dermatoses. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2025; 101 (1): 69–84. [In Russ.]. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16779>
38. Gazit E., Loewenthal R. The immunogenetics of pemphigus vulgaris. *Autoimmun Rev.* 2005 Jan; 4 (1): 16–20. DOI: 10.1016/j.autrev.2004.05.002
39. Carcassi C., Cottoni F., Floris L., Vacca A. et al. HLA haplotypes and class II molecular alleles in Sardinian and Italian patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens.* 1996 Dec; 48 (6): 662–7. DOI: 10.1111/j.1399-0039.1996.tb02689.x
40. Le TTV, Vuong TTB, Ong T.P., Do M.D. Allele frequency and the associations of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 polymorphisms with pemphigus subtypes and disease severity. *Med (Baltimore).* (2022) 101 (7): e28855. DOI: 10.1097/MD.00000000000028855
41. Drenovska K., Ivanova M., Vassileva S., Shahid M. A., Naumova E. Association of specific HLA alleles and haplotypes with pemphigus vulgaris in the Bulgarian population. *Front Immunol.* 2022; 13: 901386. DOI: 10.3389/fimmu.2022.901386
42. Haase O., Alneebari R., Eldarouti M. A., Abd El Hady M., Dorgham D. et al. Association with HLA-DRB1 in Egyptian and German pemphigus vulgaris patients. *Tissue Antigens.* 2015 Apr; 85 (4): 283–6. DOI: 10.1111/tan.12519
43. Vuong TBT, Do D. M., Ong P. T., Thanh Le TV. HLA-DRB1 and DQB1 genetic susceptibility to pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in Vietnamese patients. *Dermatol Reports.* 2021; 14 (2): 9286. Published 2021 Aug 5. DOI: 10.4081/dr.2021.9286
44. Lakoš Jukić I., Mokos M., Marinović B. HLA class II antigens in Croatian patients with pemphigus vulgaris and their correlation with anti-desmoglein antibodies. *Front Immunol.* 2023; 14: 1200992. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1200992
45. Liu Q., Bu D. F., Li D., Zhu X. J. Genotyping of HLA-A and HLA-B alleles in Chinese patients with paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 2008 Mar; 158 (3): 587–91.
46. Li S., Zhang Q., Wang P., Li J., Ni J., Wu J. et al. Association between HLA-DQB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis. *Immunol Invest* (2018) 47 (1): 101–12. DOI: 10.1080/08820139.2017.1385622
47. Kridin K., Schmidt E. Epidemiology of pemphigus. *JID Innov* (2021) 1 (1): 100004. DOI: 10.1016/j.xjidi.2021.100004
48. Veldman C., Stauber A., Wassmuth R., Uter W., Schuler G., Herftl M. Dichotomy of auto-reactive Th1 and Th2 cell responses to desmoglein 3 in patients with pemphigus vulgaris (PV) and healthy carriers of PV-associated HLA class II alleles. *J Immunol* (2003) 170 (1): 635–42. DOI: 10.4049/jimmunol.170.1.635

Статья поступила / Received 14.05.2025

Получена после рецензирования / Revised 19.05.2025

Принята в печать / Accepted 23.05.2025

Сведения об авторах

Лепехова Анфиса Александровна, к.м.н., доцент¹. E-mail: anfisa.lepehova@yandex.ru. eLibrary SPIN: 3261–3520. ORCID: 0000-0002-4365-3090

Олисова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор¹. E-mail: olisovaolga@mail.ru. eLibrary SPIN: 2500–7989. ORCID: 0000-0003-2482-1754

Духанин Александр Сергеевич, д.м.н., профессор². E-mail: das03@rambler.ru. eLibrary SPIN: 5028–6000. ORCID: 0000-0003-2433-7727

Теплюк Наталия Павловна, д.м.н., профессор¹. E-mail: teplyukn@gmail.com. eLibrary SPIN: 8013–3256. ORCID: 0000-0002-5800-4800

Шимановский Николай Львович, д.м.н., профессор², член-корр. РАН. E-mail: shiman@rsmu.ru. eLibrary SPIN: 5232–8230. ORCID: 0000-0001-8887-4420

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для переписки: Лепехова Анфиса Александровна. E-mail: anfisa.lepehova@yandex.ru

About authors

Lepekhova Anfisa A., PhD Med, associate professor¹. E-mail: anfisa.lepehova@yandex.ru. eLibrary SPIN: 3261–3520. ORCID: 0000-0002-4365-3090

Olisova Olga Yu., DM Sci (habil.), professor¹. E-mail: olisovaolga@mail.ru. eLibrary SPIN: 2500–7989. ORCID: 0000-0003-2482-1754

Dukhanin Alexander S., DM Sci (habil.), professor². E-mail: das03@rambler.ru. eLibrary SPIN: 5028–6000. ORCID: 0000-0003-2433-7727

Teplyuk Natalia P., DM Sci (habil.), professor¹. E-mail: teplyukn@gmail.com. eLibrary SPIN: 8013–3256. ORCID: 0000-0002-5800-4800

Shimanovskiy Nikolay L., DM Sci (habil.), professor², Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences. E-mail: shiman@rsmu.ru. eLibrary SPIN: 5232–8230. ORCID: 0000-0001-8887-4420

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

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Lepekhova Anfisa A. E-mail: anfisa.lepehova@yandex.ru

For citation: Lepekhova A. A., Olisova O. Yu., Dukhanin A. S., Teplyuk N. P., Shimanovsky N. L. Analysis of HLA DRB1-DQB1 haplotypes prevalence and their association with severe and refractory pemphigus in Russian population. *Medical alphabet.* 2025; (8): 26–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-8-26-32>

