

Аутоантитіла до десмоглеїну-3 у хворих на акантолітичний пемфігус

Я.Ф. Кутасевич, С.К. Джораєва, І.О. Олійник, І.О. Маштакова, Г.К. Кондакова, Н.Б. Курило
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме

Вступ. Сучасні дані про патогенез акантолітичного пемфігуса підкреслюють важливу роль десмоглеїну 3 (Dsg 3) в ініціації аутоімунного процесу та формуванні клінічного фенотипу захворювання.

Мета — визначити рівень циркулюючих антитіл до Dsg3 у хворих з різними клінічними формами пемфігуса та оцінити зв'язок зі ступенем тяжкості захворювання.

Матеріали і методи. У дослідження було включено 24 хворих на акантолітичний пемфігус (4 особи з дебютом захворювання та 20 пацієнтів на різних стадіях хвороби: загострення дерматозу, рецидив, індукція ремісії, стадія ремісії) та 4 хворих на листовидний пемфігус. Тяжкість захворювання оцінювалася за допомогою валідованої системи оцінки індексу поширення — IKEDA. За допомогою імуноферментного дослідження з використанням набору для визначення людського Dsg 3, FineTest (Китай) Enzyme-Linked immunosorbent assay Kit for research use only Human DSG 3 ELISA Kit проведено визначення рівнів анти-Dsg 3-антитіл у сироватках крові пацієнтів з вульгарним та листовидним пемфігусом та осіб контрольної групи.

Результати. У 4 (16,7%) пацієнтів спостерігався легкий перебіг захворювання, у 11 (45,8%) — середньоважкий, а у 9 (37,5%) — важка форма акантолітичного пемфігуса. У 24 з 24 зразків сироватки хворих на вульгарний пемфігус та 4 з 4 зразків сироватки хворих з листовидним пемфігусом рівень антидесмоглеїну-3 перевищує граничне значення. В жодному з 10 контрольних зразків не виявили антитіла до десмоглеїну-3. Рівні антитіл до десмоглеїну 3 корелюють зі ступенем тяжкості акантолітичного пемфігуса, зменшуючись у міру зниження тяжкості дерматозу від тяжкого до легкого ступеня. Оцінена можливість використання рівнів анти-Dsg 3-антитіл у якості прогностичного маркера перебігу захворювання.

Висновки. Встановлено, що рівні антитіл до десмоглеїну 3 корелюють зі ступенем тяжкості акантолітичного пемфігуса, зменшуючись у міру зниження тяжкості дерматозу від тяжкого до легкого ступеня. Визначення рівня антитіл до десмоглеїну-3 у сироватці крові хворих на акантолітичний пемфігус можна використовувати у якості моніторингу активності процесу та ефективності лікування.

Ключові слова: акантолітичний пемфігус, індекс IKEDA, анти-десмоглеїн-3 антитіла

DOI: 10.33743/2308-1066-2025-3-7-10

Вступ

Акантолітична пемфігата (АП) — одне з найважчих, потенційно летальних, аутоімунних захворювань шкіри та слизових оболонок, основна ознака якого — акантоліз, що призводить до утворення внутрішньоепідермальних пупирів [17].

Генетична схильність до АП не піддається сумніву [15]. При АП встановлена зв'язок з певними антигенами гістосумісності (HLA-B38, SC21, DRB1 * 0402, DQB1 * 0302; HLA-B35, B44, CW4, DQ4, і DQ8; HLA-B22 (w54, w55, або w56) та ін. [2]. Спадкування виявлених аутоантитіл пов'язане в основному з комплексом гістосумісності (Human Leucocyte Antigens — HLA), найчастіше з DR4- або DR6-гаплотипами пацієнтів [16]. З чого можна зробити висновок, що наявність антитіл у людей групи ризику в поєднанні із зовнішнім тригерним фактором призводить до вироблення високого рівня аутоантитіл, що викликають утворення пупирів.

Пемфігата характеризується утворенням аутоантитіл проти епідермальних структурних білків, таких як десмоглеїн 1 (Dsg1) та десмоглеїн 3 (Dsg3) [16, 18]. Десмоглеїни (Dsg) разом з десмоколлінами (Dsc)

забезпечують зчеплення між епідермальними кератиноцитами та пов'язані внутрішньоклітинно з так званою проміжною філаментною сіткою через різні типи плакнів. У відповідь на зв'язування аутоантитіл клітинний метаболізм, внутрішньоклітинна передача сигналів та структура десмосом зазнають змін, які спричиняють втрату міжклітинної адгезії (акантоліз) і утворення внутрішньоепідермального розщеплення, що призводить до появи млявих пупирів та ерозій на шкірі та/або слизових оболонках [8]. Рівень утворення пупирів при пемфігаті визначається профілем вироблених антитіл і нормальним розподілом у тканинах Dsg1 і Dsg3. Dsg1 переважно експресується на поверхні епідермісу, тоді як Dsg3 накопичується в основному в більш глибоких шарах епідермісу та слизових оболонках.

При вульгарній пемфігаті (ВП) Dsg3 є основним аутоантигеном, але у 50–60% пацієнтів є додаткові аутоантитіла до Dsg1. У підтипах листовидної пемфігати (ЛП) та ВП специфічні антитіла до Dsg1 та Dsg3 можуть безпосередньо впливати на клінічну картину через їх диференціальну експресію Dsg1 у шкірі та слизових оболонках. У пацієнтів із ВП часто виникають

пузири на слизових оболонках та шкірі, і у них є анти-тіла як до Dsg1, так і до Dsg3.

При ЛП аутоантигеном буде Dsg1, що зумовлює поверхнєве розташування пупирів (у зернистому шарі). Шкірний Dsg1 може експресуватися по всьому епідермісу, шкірний Dsg3 зазвичай знаходиться в нижньому шарі епідермісу, тоді як у слизовій оболонці Dsg1 та Dsg3 розташовані по всьому плоскоклітинному шару з вищою експресією Dsg3 [15]. Тому у пацієнтів з ЛП, у яких виявляються лише сироваткові антитіла імуноглобуліну G (IgG) проти Dsg1, розвиваються лише шкірні пупири, а у випадку виявлення сироваткових антитіл IgG проти Dsg3 клінічний фенотип характеризується ерозіями або виразками слизових оболонок [10].

Крім того, продукція аутоантитіл як проти Dsg1, так і проти Dsg3 IgG провокує ураження шкіри та слизових оболонок [15]. Ця диференціальна експресія Dsg1 і Dsg3 в епідермісі та слизовій оболонці разом з постулатом про те, що Dsg можуть компенсувати адгезивну функцію один одного при експресії на тому самому кератиноциті, отримала назву «Теорія компенсації Dsg1 і Dsg3» [1,10].

Утворення аутоантитіл до Dsg може розглядатися як безпосередній етіологічний фактор розвитку пупирчатки. Аутоантитіла анти-Dsg1 та анти-Dsg3 відповідають за втрату міжклітинної адгезії між кератиноцитами [12, 16]. Найважливішими мішенями для аутоантитіл при ВП є позаклітинні домени Dsg [14]. Подальші механізми також можуть призвести до акантолізу при ВП, такі як ендоцитоз Dsg та розбирання десмосом [11], а також міжклітинне розтягнення неакантолітичних клітинних шарів, спричинене патогенними аутоантитілами [7].

Сучасні дані про патогенез пупирчатки підкреслюють важливу роль Dsg3 в ініціації аутоімунного процесу та формуванні клінічного фенотипу захворювання [3,4,5,9]. Питання, наскільки точно профіль антитіл до Dsg3 корелює з клінічними проявами захворювання, досі залишається дискусійним.

Мета – визначити рівень циркулюючих антитіл до Dsg3 у хворих з різними клінічними формами пупирчатки та оцінити зв'язок зі ступенем тяжкості захворювання.

Матеріали та методи

у дослідження було включено 24 хворих на вульгарний пемфігус (4 особи з дебютом захворювання та 20 пацієнтів на різних стадіях хвороби: загострення дерматозу, рецидив, індукція ремісії, стадія ремісії) та 4 на листоподібний пемфігус, з них 12 чоловіків та 16 жінок, у віці від 21 до 80 років (середній вік – $(52,5 \pm 4,1)$ років). В динаміці спостереження постійно проводився моніторинг суб'єктивних та об'єктивних критеріїв стану, а також клініко-лабораторних показників. Дослідження було схвалено комітетом з біоетики ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» та проведено відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», яка була прийнята 18-ою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінкі, Фінляндія, червень 1964), з наступними переглядами. Усі учасники дослідження дали поінформовану згоду.

Тяжкість захворювання оцінювалася за допомогою валідованої системи оцінки індексу поширення – IKEDA (0–12 балів, де 0–4 бали відповідають легкому ступеню тяжкості, 5–7 середньому та 8–12 балів тяжкому) [6]. За ступенем тяжкості хворі розподілилися наступним чином: 4 – легкий; 11 – помірний та 9 – тяжкий.

До I групи увійшли хворі з важким ступенем тяжкості у кількості 9 осіб, при цьому у 4 з них встановлено дебют захворювання. У 7 з 9 хворих визначено шкірно-слизовий фенотип захворювання, у 2 – ураження розташовувалися тільки на слизових оболонках. Висип локалізувався на видимих слизових, шкірі тулуба та на волосистій частині голови. Елементи висипу: бульозні елементи від 2,5 до 4,0 см в діаметрі з дряблою покришкою наповнені серозно-гнійним вмістом на гіперимованому набряклому фоні; ерозії на слизових та шкірі розміром до 12,0 см в діаметрі з обривками епідермісу, дно яких вислано білим нальотом та багатшаровими гнійно-геморагічними корками. Симптом Нікольського різко позитивний. Загальний стан хворих був розцінений як тяжкий: фебрильна температура, тахікардія 86–94 удари на хв., тахіпное до 22 на хв. Хворі відзначали загальну слабкість та озноб. При лабораторному дослідженні в клінічному аналізі крові спостерігався зсув лейкоцитарної формули вліво з ознаками токсигенної зернистості та прискорення ШОЕ, у 100% випадків при цитологічному дослідженні були виявлені акантолітичні клітини.

У II групу увійшли 11 пацієнтів з помірним ступенем тяжкості вульгарного пемфігуса, з них 8 осіб мали шкірно-слизовий фенотип, а у 3 пацієнтів відмічалися лише шкірні прояви захворювання. У даній групі хворих дерматоз мав розповсюджений характер на слизових, шкірних покривах. Висип представлений дрібними бульозними елементами з дряблою покришкою наповнені серозним вмістом до 2,0 см в діаметрі, ерозії до 4,0 см в діаметрі, щільно вкриті багатшаровими корками на гіперимованому та набряклому фоні. Симптом Нікольського позитивний. Загальний стан характеризувався як стан середнього ступеня тяжкості. При лабораторному дослідженні крові виявлявся лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво та прискорення ШОЕ.

III групу хворих склали 4 пацієнти з легким ступенем тяжкості дерматозу (обмежений дерматоз), у двох хворих – це дебют захворювання; за клінічним фенотипом у двох хворих відмічалися шкірно-слизові прояви, у одного – висип локалізувався тільки на слизовій оболонці ротової порожнини. Локальний статус був представлений бульозними елементами до 1,0 см в діаметрі, дряблою покришкою, наповнені серозним вмістом; ерозіями з обривками епітелію по периферії. Симптом Нікольського слабо позитивний. Шкіра та слизові не мали ознак запалення, фон був незмінний. Загальний стан не мав клінічно та лабораторно значущих змін.

Для визначення рівнів анти-Dsg 3-антитіл використовували ІФА набір для визначення людського DSG 3 (Десмоглеїн-3), FineTest (Китай) Enzyme-Linked immunosorbent assay Kit for research use only Human DSG 3 ELISA Kit відповідно до інструкції виробника, діапазон вимірювання 31,25–2000 пг/мл. Сироватку крові пацієнтів з акантолітичним та листоподібним пемфігусом

Таблиця 1. Рівні анти-Dsg 3-антитіл у сироватці крові хворих на акантолітичний пемфігус в динаміці патологічного процесу (M±m)

Група обстежених	Загострення захворювання	Ремісія
I група	n=9 (308,83 ± 18,73) пг/мл	n=7 (258,0 ± 48,0) пг/мл
II група	n=11 (253,58 ± 6,88) пг/мл	n=5 (207,33 ± 15,07) пг/мл p < 0,05
III група	n=4 (231,33 ± 3,38) пг/мл	n=3 (214,5 ± 8,5) пг/мл

Примітка: р дано відносно показників періоду загострення захворювання

та контрольної групи збирали та зберігали при температурі – 70 °C до проведення аналізу. Кожна сироватка досліджувалася у трьох повторях.

Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб репрезентативного віку та статі. Визначення рівнів анти-Dsg 3-антитіл у контрольній групі практично здорових осіб дало негативний результат, тобто дані антитіла були відсутні, що узгоджується з літературними даними [13].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету прикладних програм для Microsoft Excel 2003. Аналіз якісних даних проводили за допомогою критерію χ^2 . Вираховували середні арифметичні значення для ряду даних (M) і похибки середніх величин (m). Вірогідність отриманих даних оцінювали шляхом парного порівняння та визначення довірчого інтервалу на підставі розрахунку коефіцієнта Стюдента (t). Відмінності вважали вірогідними при $p \leq 0,05$. Для порівняння тяжкості захворювання та рівня аутоантитіл використовувався кореляційний тест Спірмена.

Результати та обговорення

у пацієнтів I групи визначено високі рівні анти-Dsg 3-антитіл – (308,83 ± 18,73) пг/мл (табл. 1). У деяких хворих цієї групи відмічаються високі рівні антитіл: у 3 хворих – середній показник склав (462,67 ± 36,19) пг/мл, при цьому усі пацієнти були з дебютом захворювання та мали шкірно-слизові прояви захворювання. У інших пацієнтів були встановлені наступні значення:

(335,0 ± 17,0) пг/мл у хворих зі шкірно-слизовими проявами та (295,75 ± 25,64) пг/мл у пацієнтів зі слизовим клінічним фенотипом).

Була визначена значна пряма кореляція між рівнями анти-Dsg 3-антитіл та показниками IKEDA як у пацієнтів зі слизовим фенотипом захворювання, так і у хворих зі шкірно-слизовим варіантом ($p < 0,05$; $rS = 0.667$ та $p < 0,05$; $rS = 0.894$ відповідно).

При визначенні рівнів анти-Dsg 3-антитіл у II групі хворих середній показник склав (253,58 ± 6,88) пг/мл. Визначена значна кореляція між рівнями анти-Dsg 3-антитіл та показниками IKEDA як у пацієнтів зі шкірним фенотипом захворювання, так і у хворих зі шкірно-слизовим варіантом ($p < 0,05$; $rS = 0.953$ та $p < 0,05$; $rS = 0.949$ відповідно).

При визначенні рівнів анти-Dsg 3-антитіл у III групі хворих середній показник склав (231,33 ± 3,38) пг/мл. Обмежена кількість осіб цієї групи унеможливила проведення кореляційного аналізу між рівнями анти-Dsg 3-антитіл та показниками IKEDA

При проведенні визначення рівнів анти-Dsg 3-антитіл у групі хворих з листовидним пемфігусом (4 особи) середній показник склав (262,0 ± 48,88) пг/мл.

Визначення анти-Dsg 3-антитіл у пацієнтів з акантолітичним пемфігусом у стадії ремісії показало зниження цього показника незалежно від клінічного фенотипу захворювання. Так, у хворих з важким ступенем тяжкості цей показник знизився з (308,83 ± 18,73) пг/мл до (258,0 ± 48,0) пг/мл, з помірним – з (253,58 ± 6,88) пг/мл до (207,33 ± 15,07) пг/мл ($p < 0,05$) та легким – з (231,33 ± 3,38) пг/мл до (214,5 ± 8,5) пг/мл ($p > 0,05$), але і в період ремісії рівень антитіл залишався підвищеним, що є підставою для тривалої підтримуючої терапії.

Висновки

В результаті проведеного дослідження встановлено, що рівні антитіл до десмоглеїну 3 корелюють зі ступенем тяжкості акантолітичного пемфігусу, зменшуючись у міру зниження тяжкості дерматозу від важкого до легкого ступеня [(385,75 ± 76,92) пг/мл; (253,58 ± 6,88) пг/мл та (231,33 ± 3,38) пг/мл відповідно, $p < 0,05$]. Визначення рівня антитіл до десмоглеїну-3 у сироватці крові хворих на акантолітичний пемфігус можна використовувати у якості моніторингу активності процесу та ефективності лікування.

Список літератури

- Amagai M., Stanley J.R. Desmoglein as a Target in Skin Disease and beyond. *J. Invest. Dermatol.* 2012. Vol. 132. P. 776–84. doi: 10.1038/jid.2011.390
- Amber K.T., Valdebran M., Grando S.A. Non-Desmoglein Antibodies in Patients with Pemphigus Vulgaris. *Front Immunol.* 2018. N9. P. 1190. doi: 10.3389/fimmu.2018.01190
- Beyond the skin: B cells in pemphigus vulgaris, tolerance and treatment / A.L. Strandmo, J. Bremer, G.F.H. Diercks, A. Gostyrski, E. Ammatuna, H.H. Pas, et al. *Br J Dermatol.* 2024. Vol. 191(2). P. 164–176. doi: 10.1093/bjd/ljae107
- Estimated cut-off values for pemphigus severity classification according to pemphigus disease area index (PDAI), autoimmune bullous skin disorder intensity score (ABSIS), and anti-desmoglein 1 autoantibodies / F. Mohebi, S. Tavakolpour, A. Teimourpour, R. Toosi, H. Mahmoudi, K. Balighi, et al. *BMC Dermatol.* 2020. Vol. 20(1). P. 13. doi: 10.1186/s12895-020-00105-y
- Evaluation of desmoglein 1 and 3 autoantibodies in pemphigus vulgaris: correlation with disease severity / Z. Delavarian, P. Layegh, A. Pakfetrat A, et al. *J Clin Exp Dent* 2020. Vol. 12(5). P. e440–5. Available from: <https://doi.org/10.4317/jced.56289>
- History of the establishment and revision of diagnostic criteria, severity index and therapeutic guidelines for pemphigus in Japan / S. Ikeda, S. Imamura, I. Hashimoto, et al. *Arch Dermatol Res.* 2003. N1. P. 12–16.
- IgG-induced clustering of desmogleins 1 and 3 in skin of patients with pemphigus fits with the desmoglein nonassembly depletion hypothesis / D.A. Oktarina, G. van der Wier, G.F. Diercks, M.F. Jonkman, H.H. Pas. *Br J Dermatol.* 2011. Vol. 165(3). P. 552–562. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10463.x
- Immune response in pemphigus and beyond: progresses and emerging concepts / G. Di Zenzo, K.T. Amber, B.S. Sayar, et al. *Semin Immunopathol.* 2016. N38. P. 57–74. doi: 10.1007/s00281-015-0541-1
- Improving treatment outcome of pemphigus vulgaris on Vietnamese patients by using desmoglein elisa test / A.T.T. Van, T.V. Nguyen, S.N. Huu, L.P. Thi, P.P.T. Minh, N. Huu, et al. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019. Vol. 7(2). P. 195–197. doi: 10.3889/oamjms.2019.003
- Kitajima Y. 150(th) anniversary series: Desmosomes and autoimmune disease, perspective of dynamic desmosome remodeling and its impairments in pemphigus. *Cell Commun Adhes.* 2014. Vol. 21(6). P. 269–280. doi: 10.3109/15419061.2014.943397

References

- Amagai M., Stanley J.R. Desmoglein as a Target in Skin Disease and beyond. *J. Invest. Dermatol.* 2012;132:776–84. doi:10.1038/jid.2011.390
- Amber K.T., Valdebran M., Grando S.A. Non-Desmoglein Antibodies in Patients with Pemphigus Vulgaris. *Front Immunol.* 2018;9:1190. doi:10.3389/fimmu.2018.01190
- Strandmo A.L., Bremer J., Diercks G.F.H., Gostyrski A., Ammatuna E., Pas H.H., et al. Beyond the skin: B cells in pemphigus vulgaris, tolerance and treatment. *Br J Dermatol.* 2024;191(2):164–176. doi: 10.1093/bjd/ljae107
- Mohebi F., Tavakolpour S., Teimourpour A., Toosi R., Mahmoudi H., Balighi K., et al. Estimated cut-off values for pemphigus severity classification according to pemphigus disease area index (PDAI), autoimmune bullous skin disorder intensity score (ABSIS), and anti-desmoglein 1 autoantibodies. *BMC Dermatol.* 2020;20(1):13. doi: 10.1186/s12895-020-00105-y
- Delavarian Z., Layegh P., Pakfetrat A., et al. Evaluation of desmoglein 1 and 3 autoantibodies in pemphigus vulgaris: correlation with disease severity. *J Clin Exp Dent* 2020; 12(5): e440–5. Available from: <https://doi.org/10.4317/jced.56289>
- Ikeda S., Imamura S., Hashimoto I., et al. History of the establishment and revision of diagnostic criteria, severity index and therapeutic guidelines for pemphigus in Japan. *Arch Dermatol Res.* 2003; 1:12–16.
- Oktarina D.A., van der Wier G., Diercks G.F., Jonkman M.F., Pas H.H. IgG-induced clustering of desmogleins 1 and 3 in skin of patients with pemphigus fits with the desmoglein non-assembly depletion hypothesis. *Br J Dermatol.* 2011; 165(3):552–562. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10463.x
- Di Zenzo G., Amber K.T., Sayar B.S., et al. Immune response in pemphigus and beyond: progresses and emerging concepts. *Semin Immunopathol.* 2016;38:57–74. doi: 10.1007/s00281-015-0541-1
- Van A.T.T., Nguyen T.V., Huu S.N., Thi L.P., Minh P.P.T., Huu N., et al. Improving treatment outcome of pemphigus vulgaris on Vietnamese patients by using desmoglein elisa test. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(2):195–197. doi: 10.3889/oamjms.2019.003
- Kitajima Y. 150(th) anniversary series: Desmosomes and autoimmune disease, perspective of dynamic desmosome remodeling and its impairments in pemphigus. *Cell Commun Adhes.* 2014;21(6):269–280. doi: 10.3109/15419061.2014.943397

11. Mao X., Choi E.J., Payne A.S. Disruption of desmosome assembly by monovalent human pemphigus vulgaris monoclonal antibodies. *J Invest Dermatol.* 2009. Vol. 129(4). P. 908–918. doi: 10.1038/jid.2008.339.
12. Pemphigus / M. Kasperkiewicz, C.T. Ellebrecht, H. Takahashi, J. Yamagami, D. Zillikens, A.S. Payne, M. Amagai. *Nat Rev Dis Primers.* 2017. May 11. N3. P. 17026. doi: 10.1038/nrdp.2017.26.
13. Pemphigus-Associated Desmoglein-Specific IgG1 and IgG4 Have a Dominant Agalactosylated Glycan Modification / A. Oloumi, S.T. Le, Y. Liu, S. Herbert, A. Ji-Xu, A.A. Merliev, et al. *J Invest Dermatol.* 2024. V. 144(11). P. 2584–2587.e6. doi: 10.1016/j.jid.2024.03.044
14. Pemphigus autoantibodies generated through somatic mutations target the desmoglein-3 cis-interface / G. Di Zenzo, G. Di Lullo, D. Corti, et al. *J Clin Invest.* 2012. Vol. 122(10). P. 3781–3790. doi: 10.1172/JCI64413.
15. Pemphigus Vulgaris: Present and Future Therapeutic Strategies / D. Didona, G. Paolino, G. Di Zenzo, B. Didona, R. Pampena, M.R. Di Nicola, S.R. Mercuri. *Dermatol Pract Concept.* 2022. Jan 1. Vol. 12(1). P. e2022037. doi: 10.5826/dpc.1201a37.
16. Schmidt E., Kasperkiewicz M., Joly P. Pemphigus. *Lancet.* 2019. Vol. 394(10201). P. 882–894. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31778-7.
17. Stanley J.R. Pemphigus / Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, (eds) Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. Vol. 2. N.Y.: MacGraw-Hill; 2012. P. 606–614.
18. ST18 Enhances PV-IgG-Induced Loss of Keratinocyte Cohesion in Parallel to Increased ERK Activation / M.V. Radeva, E. Walter, R.A. Stach, et al. *Front Immunol.* 2019. N10. P. 770. doi: 10.3389/fimmu.2019.00770.
11. Mao X., Choi E.J., Payne A.S. Disruption of desmosome assembly by monovalent human pemphigus vulgaris monoclonal antibodies. *J Invest Dermatol.* 2009; 129(4):908–918. doi: 10.1038/jid.2008.339.
12. Kasperkiewicz M., Ellebrecht C.T., Takahashi H., Yamagami J., Zillikens D., Payne A.S., Amagai M. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 May 11; 3:17026. doi: 10.1038/nrdp.2017.26.
13. Oloumi A., Le S.T., Liu Y., Herbert S., Ji-Xu A., Merliev A.A., et al. Pemphigus-Associated Desmoglein-Specific IgG1 and IgG4 Have a Dominant Agalactosylated Glycan Modification. *J Invest Dermatol.* 2024; 144(11):2584–2587.e6. doi: 10.1016/j.jid.2024.03.044
14. Di Zenzo G., Di Lullo G., Corti D., et al. Pemphigus autoantibodies generated through somatic mutations target the desmoglein-3 cis-interface. *J Clin Invest.* 2012; 122(10):3781–3790. doi: 10.1172/JCI64413.
15. Didona D., Paolino G., Di Zenzo G., Didona B., Pampena R., Di Nicola M.R., Mercuri S.R. Pemphigus Vulgaris: Present and Future Therapeutic Strategies. *Dermatol Pract Concept.* 2022 Jan 1; 12(1): e2022037. doi: 10.5826/dpc.1201a37.
16. Schmidt E., Kasperkiewicz M., Joly P. Pemphigus. *Lancet.* 2019; 394(10201):882–894. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31778-7.
17. Stanley J.R. Pemphigus / Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, (eds) Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. Vol. 2. N.Y.: MacGraw-Hill; 2012. P. 606–614.
18. Radeva M.Y., Walter E., Stach R.A., et al. ST18 Enhances PV-IgG-Induced Loss of Keratinocyte Cohesion in Parallel to Increased ERK Activation. *Front Immunol.* 2019; 10:770. doi: 10.3389/fimmu.2019.00770.

AUTOANTIBODIES TO DESMOGLEIN-3 IN PATIENTS WITH ACANTHOLYTIC PEMPHIGUS

Kutasevych Ya.F., Dzhoraieva S.K., Oliynyk I.O., Mashtakova I.O., Kondakova H.K., Kurylo N.B.

SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»

Abstract.

Introduction. Current data on the pathogenesis of acantholytic pemphigus emphasize the important role of desmoglein 3 (Dsg 3) in the initiation of the autoimmune process and the formation of the clinical phenotype of the disease.

The aim is to determine the level of circulating antibodies to Dsg3 in patients with different clinical forms of pemphigus and assess the relationship with the severity of the disease.

Materials and methods. The study included 24 patients with acantholytic pemphigus (4 patients with the debut of the disease and 20 patients at different stages of the disease: exacerbation of dermatosis, relapse, induction of remission, remission stage) and 4 patients with sheet-like pemphigus. Disease severity was assessed using a validated dissemination index scoring system – IKEDA. Using an enzyme-linked immunosorbent assay using a kit for determining human Dsg 3 (Desmoglein-3), FineTest (China) Enzyme-Linked immunosorbent assay Kit for research use only Human DSG 3 ELISA Kit, the levels of anti-Dsg 3 antibodies in the blood serum of patients with acantholytic and foliate pemphigus and control group individuals were determined.

Results. 4 (16.7%) patients had mild disease, 11 (45.8%) had moderate disease, and 9 (37.5%) had severe disease. In 24 out of 24 serum samples from patients with vulgar pemphigus and 4 out of 4 serum samples from patients with foliate pemphigus, the level of anti-desmoglein-3 exceeded the limit value. None of the

10 control samples were positive for antibodies to desmoglein-3. Antibody levels to desmoglein 3 correlate with the severity of acantholytic pemphigus, decreasing as the severity of the dermatosis decreases from severe to mild. The possibility of using anti-Dsg 3 antibody levels as a prognostic marker of the course of the disease was assessed.

Conclusions. It was found that the levels of antibodies to desmoglein 3 correlate with the severity of acantholytic pemphigus, decreasing as the severity of the dermatosis decreases from severe to mild. Determination of the level of antibodies to desmoglein-3 in the serum of patients with acantholytic pemphigus can be used as a means of monitoring the activity of the process and the effectiveness of treatment.

Key words: acantholytic pemphigus, IKEDA index, anti-desmoglein-3 antibodies.

Відомості про авторів

Кутасевич Яніна Францівна – доктор мед. наук, професор, в.о. директора Інституту, ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8706-1487>;

Джораєва Світлана Кар'ягдівна – доктор мед. наук, старший дослідник, завідувачка лабораторно-експериментального відділу, ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2486-5474>;

Олійник Ірина Олександрівна – доктор мед. наук, старший наук. співробітник, головний науковий співробітник відділу дерматології, інфекційних та паразитарних захворювань шкіри, ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6408-830X>.

Маштакова Ірина Олексіївна – кандидат мед. наук, старший наук. співробітник, старший наук. співробітник відділу дерматології, інфекційних та паразитарних захворювань шкіри, ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3592-6896>

Кондакова Ганна Костянтинівна – канд. біол. наук, заступник директора з наукової роботи, ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7739-1922>.

Курило Наталія Борисівна – молодший науковий співробітник лабораторії алергології, ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-9385-162X>