

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16899>

EDN: gxlbyg

Роль доменов белка десмоглеина-3 в патогенезе пузырчатки

© Карамова А.Э.*, Знаменская Л.Ф., Гирько Е.В., Чикин В.В., Куклина Е.С.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Пузырчатка — это группа аутоиммунных буллезных дерматозов, поражающих кожу и/или слизистые оболочки, с потенциальным летальным исходом. Наиболее частой клинической формой является вульгарная пузырчатка, которая характеризуется циркулирующими в крови и фиксированными в эпидермисе IgG, направленными против десмоглеина-3 (Dsg3) при поражении слизистых оболочек и десмоглеина-1 (Dsg1) при поражении кожи. Внеклеточная часть Dsg3 состоит из пяти доменов (EC1–EC5), которые обеспечивают крепкую адгезию прилегающих друг к другу молекул соседних клеток. Описана важная роль Dsg3 и его отдельных внеклеточных доменов, прежде всего EC1 и EC2, в инициации аутоиммунного процесса и формировании клинического фенотипа заболевания. Вариабельность патогенности антител в зависимости от их доменной специфичности может быть использована в качестве маркера оценки прогноза заболевания, а также открывает новые возможности для разработки таргетных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: вульгарная пузырчатка; десмоглеин-3; домен; IgG

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Гирько Е.В., Чикин В.В., Куклина Е.С. Роль доменов белка десмоглеина-3 в патогенезе пузырчатки. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(4):XX–XX. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16899> EDN: gxlbyg

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16899>

EDN: gxlbyg

Role of desmoglein-3 protein domains in the pathogenesis of pemphigus

© Arfenya E. Karamova*, Lyudmila F. Znamenskaya, Ekaterina V. Girko, Vadim V. Chikin, Ekaterina S. Kuklina

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Pemphigus is a group of autoimmune bullous dermatoses that affect the skin and/or mucous membranes, potentially fatal outcome. The most common clinical form is pemphigus vulgaris (PV) which is characterized by IgG circulating in the blood and fixed in the epidermis directed against desmoglein-3 (Dsg3) in mucosal lesions and against desmoglein-1 (Dsg1) in skin lesions. The extracellular part of Dsg3 consists of five domains (EC1–EC5) which ensure strong adhesion between adjacent molecules of neighboring cells. The important role of Dsg3 and its individual extracellular domains, primarily EC1 and EC2, in initiating the autoimmune process and generating the clinical phenotype of the disease is described. Variability of antibody pathogenicity depending on its domain specificity may be used as a marker for assessing the prognosis of the disease, and it also opens up new opportunities for developing targeted therapeutic strategies.

Keywords: pemphigus vulgaris; desmoglein-3; domain; IgG**Conflict of interest:** the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.**Funding source:** the work was done through funding at the place of work of the authors.

For citation: Karamova AE, Znamenskaya LF, Girko EV, Chikin VV, Kuklina ES. Role of desmoglein-3 protein domains in the pathogenesis of pemphigus. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(4):XX–XX.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16899> EDN: gxlbyg

Введение

Пузырчатка (пемфигус) — группа аутоиммунных буллезных заболеваний, поражающих кожу и/или слизистые оболочки [1]. Заболеваемость пузырчаткой в странах Европы и Северной Америки составляет в среднем от 0,1 до 0,2 случая на 100 тыс. населения [2]. В Российской Федерации, согласно данным Федерального статистического наблюдения, в 2014 г. заболеваемость пузырчаткой составила 1,9 случая на 100 тыс. взрослого населения (в возрасте 18 лет и старше), а распространенность — 4,8 случая на 100 тыс. взрослого населения [3]. Патофизиология пузырчатки в настоящее время рассматривается как процесс образования патогенных аутоантител (обычно класса IgG, реже IgA), направленных против различных белков десмосом кератиноцитов — десмоглеинов, десмоколлин, плакинов. Соединение аутоантител с компонентами десмосом нарушает внутриэпидермальную адгезию, приводит к акантолизу и образованию пузырей на коже и/или слизистых оболочках, причем тяжесть заболевания тесно коррелирует с уровнем аутоантител в сыворотке крови [4].

Эпидемиология и клиническая картина

Наиболее частая клиническая форма — вульгарная пузырчатка (ВП), ее распространенность составляет от 0,38 (в Болгарии) до 30,0 случая (в Иране) на 100 тыс. человек. Чаще всего заболевание начинается в возрасте от 36,5 до 71,0 года, а коэффициент соотношения женщин и мужчин составляет от 0,46 до 4,4 [5]. Развитие ВП обусловлено множеством факторов, одним из которых является генетическая предрасположенность. В литературе описано наличие связи между аллелями гена *HLA II* (DR4 и DR14) и развитием заболевания [6]. Известно, что больше чем у 95% пациентов с ВП выявляется один из следующих аллелей: DRB1*0402 или DQB1*0503 [6, 7].

Заболевание более чем в половине случаев начинается с появления пузырей на слизистой оболочке полости рта [8], на месте которых быстро формируются эрозии с блестящей, влажной поверхностью ярко-красного цвета с тенденцией к периферическому росту, что сопровождается болью при глотании и гиперсаливацией. При ВП могут быть поражены и другие слизистые оболочки: конъюнктивы, слизистые оболочки носа, глотки, гортани, пищевода, влагалища, уретры и ануса [9]. Клинические кожные проявления ВП характеризуются появлением пузырей разного размера с тонкой покрывкой на видимо неизменной коже преимущественно волосистой части головы, лица и подмышечных областей. Пузыри отличаются коротким периодом существования и часто остаются незамеченными как пациентом, так и врачом. Возможна генерализация кожного процесса с формированием обширных очагов поражения, причиняющих мучительную боль пациентам [8]. Без соответствующего лечения у больных ВП возможен летальный исход [10].

Патофизиологическая роль десмоглеина 3

В норме клетки эпидермиса соединены с помощью белков десмосом, которые обеспечивают крепкую адгезию прилегающих друг к другу соседних клеток. Нарушение клеточной адгезии на пораженном участке эпидермиса или слизистой оболочки приводит к акантолизу, в результате чего при ВП образуются

интраэпидермальные полости, заполненные тканевой жидкостью. Иммунопатологическая картина характеризуется циркулирующими в крови и фиксированными в эпидермисе IgG, которые направлены против аутоантигена десмоглеина-3 (Dsg3) при поражении слизистых оболочек и десмоглеина-1 (Dsg1) при поражении кожи [11, 12].

У 80–100% больных ВП в сыворотке крови выявляются аутоантитела к Dsg3, возникновение которых выступает важным фактором, способствующим развитию клинического фенотипа ВП [13]. В исследовании K. Bhol и соавт. (1995 г.) у пациентов с ВП в острой фазе заболевания выявлялись высокие титры аутоантител, представленных иммуноглобулинами класса G, преимущественно IgG1 и IgG4, специфичных к пептидам Bos 1 и Bos 6 соответственно. Bos 1 и Bos 6 — это синтетические пептиды, выбранные как ключевые эпитопы для исследования аутоантител, причем Bos 1 включает аминокислотную последовательность примерно с 50-й по 79-ю позицию, которые идентичны участкам внеклеточного домена EC1 Dsg3, а Bos 6 — с 200-й по 229-ю, которые соответствуют участкам внеклеточного домена EC2 Dsg3.

В 1995 г. стало известно, что IgG4, связывающиеся с EC2, играют ключевую роль в инициации акантолиза и развитии клинической картины ВП, тогда как IgG4, связывающиеся с EC1, участвуют в поддержании патологического процесса [14]. У здоровых родственников больных ВП определяется низкий титр EC1-специфичных IgG1, не способных вызвать акантолиз. В острой фазе заболевания у пациентов с ВП отмечается более высокий титр IgG1, реагирующих с EC1, по сравнению с уровнем IgG4, связывающихся с EC2. Это объясняется тем, что иммунная система уже «знакома» с EC1 до развития болезни, а при акантолизе происходит выброс EC1-антигенов, усиливающих иммунный ответ, который сопровождается клиническими проявлениями ВП [15–17]. В период ремиссии уровень патогенных IgG4 постепенно снижается вплоть до полного исчезновения, что указывает на прямую связь IgG4 с активностью заболевания, в то время как IgG1 сохраняются в статистически значимо меньших количествах ($p < 0,01$) [14]. R. Hamilton и соавт. (1988 г.) в своем исследовании не обнаружили аутоантител подклассов G2 и G3 в сыворотке крови пациентов с ВП [15]. В более поздней работе J. Torzecka и соавт. (2007 г.) показано, что у пациентов в активной стадии ВП преобладали IgG4 и IgG1 (96 и 76% соответственно), в то время как в период клинической ремиссии антитела относились преимущественно к подклассам G2 (75%) и G4 (37,5%), что подтверждает поликлональную продукцию аутоантител при ВП и их различное распределение в зависимости от активности заболевания [18]. Недавно появившиеся данные свидетельствуют о том, что IgG4 выявляются в 90,8% случаев активного заболевания и коррелируют с тяжестью кожных проявлений ВП, IgG1 встречаются в 40% случаев, а IgG2 и IgG3 — в 26,2%. Сочетание IgG3 с IgG4 усиливает патогенность последних за счет синергетического эффекта, а разнообразие и уровень специфических для Dsg3 подклассов IgG влияют как на активность заболевания, так и на риск рецидива [19].

Связывание IgG с Dsg3 стимулирует сигнальный путь фосфолипазы C, что вызывает высвобождение кальция и активацию протеинкиназы C и приводит

к фосфорилированию Dsg3 с его последующим эндоцитозом и деградацией в лизосомах. В конечном итоге происходит истощение Dsg3, важного компонента десмосом, потеря межклеточной связи и образование пузырей [20]. Dsg3 широко представлен во всех слоях эпителия слизистых оболочек и в шиповатом слое эпидермиса, в отличие от десмоглеина-1 (Dsg1), который обнаруживается главным образом в коже, и его содержание возрастает от базального к супрабазальным слоям эпидермиса [21].

Dsg3 включает в себя пять внеклеточных доменов (EC1–EC5), один трансмембранный и один внутриклеточный (рис. 1). Доменная организация Dsg3 определяет как физиологические функции, так и патогенез ВП. Внутриклеточный домен взаимодействует с плакофилином-3 (PKP3) и элементами цитоскелета, регулируя стабильность десмосом, а также запускает сигнальный каскад реакций после связывания аутоантител с внеклеточной частью Dsg3 [22]. Трансмембранный домен осуществляет интеграцию Dsg3 в плазматическую мембрану клетки [23]. Пять внеклеточных доменов (EC1–EC5), каждый из которых примерно включает 110 аминокислот: EC1 (1–109), EC2 (110–219), EC3 (220–335), EC4 (336–450) и EC5 (451–566), в норме обеспечивают крепкую адгезию прилегающих друг к другу молекул соседних клеток [24, 25]. Каждый домен образован семью β -тяжами, формирующими бочкообразную структуру. Внеклеточные домены Dsg3 разделены линкерными участками, которые координируют связывание трех ионов кальция (Ca^{2+}) каждый. Связывание кальция стабилизирует конформацию белка и способствует его адгезивной функции. Внеклеточные домены имеют высокую структурную гомологию (особенно EC1, EC2 и EC3), за исключением мембранного проксимального домена EC5 [25].

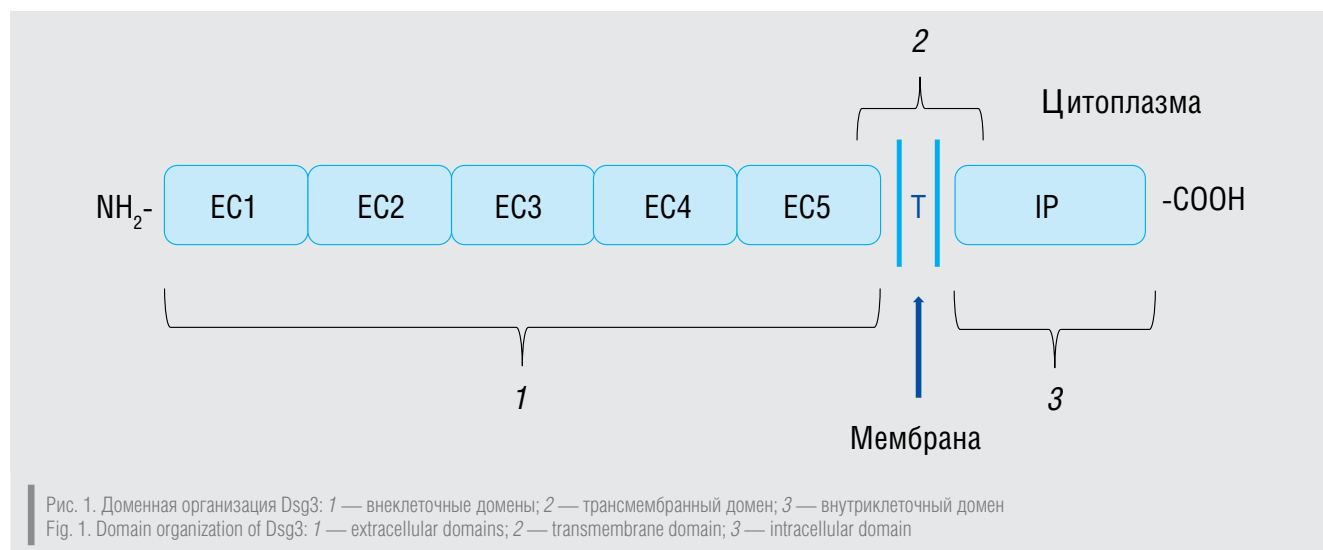
Антитела, направленные против внеклеточных доменов Dsg3, не всегда демонстрируют одинаковую степень патогенности [26]. В исследовании А. Раупе и соавт. (2005 г.) показано, что моноклональные антитела, нацеленные преимущественно на EC1, индуцируют акантолиз в модели неонатальных мышей, в то время как антитела к другим доменам такой способности почти не проявляли [27], а антитела против EC2 обладают умеренной патогенностью (в отличие от ранее прове-

денных исследований 1995 г.): они усиливают эффект антител к EC1 и могут быть недостаточными для самостоятельной индукции акантолиза [14, 28].

В работе К. Tsunoda и соавт. (2003 г.) описано, что изолированное связывание антител с EC2 в отсутствие антител к EC1 редко вызывает акантолиз [28]. В исследовании W. Neupel и соавт. (2008 г.) показано, что моноклональные IgG против определенной полосы (aa1–161) в пределах NH2-конца Dsg3 являются патогенными, т.е. вызывают внутриэпидермальную потерю адгезии у неонатальных мышей. При этом акантолиз вызывают в основном IgG, направленные против EC1, и в меньшей степени — против EC2 [26]. Н. Takeshita и соавт. (2009 г.) выявили, что аутоантитела, специфичные к EC3, EC4 и EC5, не индуцировали акантолиз в моделях *in vitro*, что подтвердило их непатогенный характер. Отмечено, что они способны изменять архитектуру десмосом, но не влияют на клеточную адгезию напрямую [29].

В работе Т. Schmitt и соавт. (2023 г.) сравнивали эффекты двух групп моноклональных антител к внеклеточным доменам Dsg3: 2G4 (направлены против EC5-домена) и AK23 (против EC1-домена). Описано, что AK23 значительно сильнее нарушает межклеточную адгезию по сравнению с 2G4. Обе группы антител вызывали ретракцию кератина и уменьшение количества десмосом, однако только AK23 индуцировали истощение Dsg3. Разная патогенность антител может быть обусловлена локализацией доменов: эпитопы EC1–EC2 расположены в наиболее внешней части молекулы и обладают большей доступностью для антител, в отличие от эпитопов EC3–EC5, которые находятся ближе к мембране [30]. Вместе с тем антитела, направленные против EC5, в отдельных случаях могут запускать акантолиз через альтернативные сигнальные пути [31]. Описано, что потеря межклеточной адгезии предположительно может осуществляться через сигнальную систему, зависящую от митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) [32].

В исследовании S. Tavakolpour и соавт. (2024 г.), проведенном в Иране, установлено, что наиболее иммуногенным является N-концевой домен EC1, против которого формируются аутоантитела у 86% пациентов. Это может зависеть от многих факторов, вклю-



чая стадию и тяжесть заболевания ВП. Реактивность к другим доменам наблюдалась значительно реже: EC2 — у 26%, EC3 — у 14%, EC4 — у 29% и EC5 — у 23% пациентов [33]. Данные результаты подтверждают ранее опубликованную информацию, в которой подчеркивалась высокая иммуногенность N-конца (EC1 и/или EC2) Dsg3 у пациентов с ВП по сравнению с другими эктодоменами [34, 35].

Предполагаются два основных механизма воздействия антител на кератиноциты. Первый — физическое препятствие между Dsg3 и десмоколлинном, преимущественно со стороны N-конца [36, 37]. Второй механизм связан с индукцией внутриклеточных сигнальных путей в кератиноцитах, что приводит к кластеризации и интернализации Dsg3, т.е. активации сигнальных каскадов, приводящей к нарушению внутриэпидермального соединения [38–40]. М. Amagai и соавт. (2020 г.) описали, что у пациентов из Японии и Индии чаще выявляются антитела к EC2 и EC3 доменам Dsg3, тогда как у пациентов из Европы и Северной Америки преобладают антитела к EC1-домену. Это может быть связано с различиями в HLA-ассоциациях и генетической предрасположенностью [41]. Несмотря на то что аутоантитела против других отдельных доменов, включая EC3, EC4 и EC5, обнаруживаются при активном заболевании, они практически не вызывают акантолиз [29, 33, 42].

В работе S. Tavakolpour и соавт. (2024 г.) определили, что уровень антител к EC1, EC2-3, EC2-5 и EC3-4 коррелировал с индексом PDAI ($p < 0,05$), особенно значимыми были уровни аутоантител против EC1-домена [33]. Определение профиля аутоантител и их уровня против различных эктодоменов Dsg3 у пациентов может быть полезным для прогнозирования

тяжести заболевания, а также при разработке новых методов таргетной терапии, включая создание химерных иммунорецепторов на основе аутоантигена ВП — Dsg3, которые могут направлять Т-клетки на уничтожение аутореактивных В-лимфоцитов, благодаря специфичности В-клеточного рецептора, что описано в работе С. Ellebrecht и соавт. (2016 г.) [43].

Вопрос о том, насколько точно профиль антител к Dsg3 коррелирует с клиническими проявлениями заболевания, до сих пор остается дискуссионным. В некоторых исследованиях показано, что высокие уровни IgG к Dsg3 связаны с большей степенью тяжести заболевания [44, 45]. Однако в других исследованиях результаты ИФА на анти-Dsg3 не коррелировали с фенотипом заболевания [46, 47]. В исследовании S. Tavakolpour и соавт. (2024 г.) отмечено, что уровень антител к EC1 значительно выше у пациентов в активной фазе по сравнению с пациентами в ремиссии, панели EC3-5 и EC2-5 также показывали различия между фазами заболевания, однако это не было подтверждено в многофакторном анализе [33], что требует проведения дальнейших исследований в разных популяциях.

Заключение

Современные данные о патогенезе вульгарной пузырчатки подчеркивают важную роль Dsg3 и его отдельных внеклеточных доменов, прежде всего EC1 и EC2, в инициации аутоиммунного процесса и формировании клинического фенотипа заболевания. Вариабельность патогенности антител в зависимости от их доменной специфичности может быть использована в качестве маркера оценки прогноза заболевания, а также открывает новые возможности для разработки таргетных терапевтических стратегий. ■

Литература/References

1. Stanley JR. 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.
2. Hertl M. Autoimmune diseases of the skin: pathogenesis, diagnosis, management. 3rd ed. N.Y.: Springer Wien New York; 2011. P. 593.
3. Махнева Н.В., Теплюк Н.П., Белецкая Л.В. Аутоиммунная пузырчатка. От истоков развития до наших дней. М.: Издательские решения; 2016. С. 308. [Mahneva NV, Tepluk NP, Beletskaya LV. Autoimmune pemphigus. From the origins of development to the present day. Moscow: Publishing solutions; 2016. P. 308. (In Russ.)]
4. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMSES. Pemphigus vulgaris. An Bras Dermatol. 2019;94(3):264–278. doi: 10.1590/abd1806-4841.20199011
5. Rosi-Schumacher M, Baker J, Waris J, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Worldwide epidemiologic factors in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. Front Immunol. 2023;14:1159351. doi: 10.3389/fimmu.2023.1159351
6. Amber KT, Valdebran M, Grando SA. Non-Desmoglein Antibodies in Patients with Pemphigus Vulgaris. Front Immunol. 2018;9:1190. doi: 10.3389/fimmu.2018.01190
7. Amber KT, Staropoli P, Shiman MI, Elgart GW, Hertl M. Autoreactive T cells in the immune pathogenesis of pemphigus vulgaris. Exp Dermatol. 2013;22(11):699–704. doi: 10.1111/exd.12229
8. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths CEM. Rook's textbook of dermatology. N.J.: John Wiley & Sons; 2008. P. 4192.
9. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology. 3rd ed. Vol. 1. Philadelphia: Elsevier; 2012. P. 469–471.
10. Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Городничев П.В., Краснова К.И., Плотнокова Е.Ю., Нефедова М.А., и др. Эффективность применения ритуксимаба в лечении пациентов с вульгарной пузырчаткой. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(5):68–78. [Karamova AE, Znamenskaya LF, Gorodnichev PV, Krasnova KI, Plotnikova EU, Nefedova MA, et al. Effectiveness of rituximab in the treatment of patients with pemphigus vulgaris. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(5):68–78. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv16803
11. Абрамова Т.В., Шпилева М.В., Кубанов А.А. Новый твердофазный иммуносорбент для селективного связывания аутоантител к десмоглеину 3 типа у больных вульгарной пузырчаткой. Acta Naturae. 2020;12(2):63–69. [Abramova TV, Spilevaya MV, Kubanov AA. A New Solid-Phase Immunosorbent for Selective Binding of Desmoglein 3 Autoantibodies in Patients with Pemphigus Vulgaris. Acta Naturae. 2020;12(2):63–69. (In Russ.)] doi: 10.32607/actanaturae.10893
12. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. Br J Dermatol. 2001;144(4):775–780. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04132.x

13. Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Абрамова Т.В., Свищенко С.И. К вопросам диагностики истинной (акантолитической) пузырчатки. Вестник дерматологии и венерологии; 2014;90(6):121–130. [Kubanov AA, Znamenskaya LF, Abramova TV, Svishchenko SI. Revisited diagnostics of true (acantholytic) pemphigus. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2014;90(6):121–130. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-6-121-130
14. Bhol K, Natarajan K, Nagarwalla N, Mohimen A, Aoki V, Ahmed AR. Correlation of peptide specificity and IgG subclass with pathogenic and nonpathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris: a model for autoimmunity. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92(11):5239–5243. doi: 10.1073/pnas.92.11.5239
15. Jones CC, Hamilton RG, Jordon RE. Subclass distribution of human IgG autoantibodies in pemphigus. J Clin Immunol. 1988;8(1):43–49. doi: 10.1007/BF00915155
16. Oloumi A, Le ST, Liu Y, Herbert S, Ji-Xu A, Merleev AA, 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
17. Sitaru C, Mihai S, Zillikens D. The relevance of the IgG subclass of autoantibodies for blister induction in autoimmune bullous skin diseases. Arch Dermatol Res. 2007;299(1):1–8. doi: 10.1007/s00403-007-0734-0
18. Torzecka JD, Woźniak K, Kowalewski C, Waszczykowska E, Sysa-Jedrzejowska A, Pas HH, et al. Circulating pemphigus autoantibodies in healthy relatives of pemphigus patients: coincidental phenomenon with a risk of disease development? Arch Dermatol Res. 2007;299(5–6):239–243. doi: 10.1007/s00403-007-0760-y
19. Golinski ML, Lemieux A, Maho-Vaillant M, Barry M, Drouot L, Schapman D, et al. The Diversity of Serum Anti-DSG3 IgG Subclasses Has a Major Impact on Pemphigus Activity and Is Predictive of Relapses after Treatment with Rituximab. Front Immunol. 2022;13:849790. doi: 10.3389/fimmu.2022.849790
20. Kitajima Y. New insights into desmosome regulation and pemphigus blistering as a desmosome-remodeling disease. Kaohsiung J Med Sci. 2013;29(1):1–13. doi: 10.1016/j.kjms.2012.08.001
21. Кубанова А.А., Карамова А.Э., Кубанов А.А. Поиск мишеней для таргетной терапии аутоиммунных заболеваний в дерматологии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(2):159–164. [Kubanova AA, Karamova AE, Kubanov AA. Furute therapeutic targets in management of autoimmune skin diseases Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015;70(2):159–164. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v70i2.1308
22. Fuchs M, Foresti M, Radeva MY, Kugelmann D, Keil R, Hatzfeld M, et al. Plakophilin 1 but not plakophilin 3 regulates desmoglein clustering. Cell Mol Life Sci. 2019;76(17):3465–3476. doi: 10.1007/s00018-019-03083-8
23. Tselepis C, Chidgey M, North A, Garrod D. Desmosomal adhesion inhibits invasive behavior. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(14):8064–8069. doi: 10.1073/pnas.95.14.8064
24. Müller R, Svoboda V, Wenzel E, Gebert S, Hunzelmann N, Müller HH, et al. IgG reactivity against non-conformational NH-terminal epitopes of the desmoglein 3 ectodomain relates to clinical activity and phenotype of pemphigus vulgaris. Exp Dermatol. 2006;15(8):606–614. doi: 10.1111/j.1600-0625.2006.00451.x
25. Brasch J, Harrison OJ, Honig B, Shapiro L. Thinking outside the cell: how cadherins drive adhesion. Trends Cell Biol. 2012;22(6):299–310. doi: 10.1016/j.tcb.2012.03.004
26. Heupel WM, Zillikens D, Drenckhahn D, Waschke J. Pemphigus vulgaris IgG directly inhibit desmoglein 3-mediated transinteraction. J Immunol. 2008;181(3):1825–1834. doi: 10.4049/jimmunol.181.3.1825
27. Payne AS, Ishii K, Kacir S, Lin C, Li H, Hanakawa Y, Tsunoda K, et al. Genetic and functional characterization of human pemphigus vulgaris monoclonal autoantibodies isolated by phage display. J Clin Invest. 2005;115(4):888–899. doi: 10.1172/JCI24185
28. Tsunoda K, Ota T, Aoki M, Yamada T, Nagai T, Nakagawa T, et al. Induction of pemphigus phenotype by a mouse monoclonal antibody against the amino-terminal adhesive interface of desmoglein 3. J Immunol. 2003;170(4):2170–2178. doi: 10.4049/jimmunol.170.4.2170
29. Takeshita H, Takahashi H, Hashimoto T, et al. Pathogenicity of autoantibodies directed against the desmoglein 3 EC3 domain in pemphigus vulgaris. J Invest Dermatol. 2009;129:1351–1360.
30. Schmitt T, Hudemann C, Moztarzadeh S, Hertl M, Tikkanen R, Waschke J. Dsg3 epitope-specific signalling in pemphigus. Front Immunol. 2023;14:1163066. doi: 10.3389/fimmu.2023.1163066
31. Hudemann C, Maglie R, Llamazares-Prada M, Beckert B, Didona D, Tikkanen R, et al. Human Desmocollin 3 — Specific IgG Antibodies Are Pathogenic in a Humanized HLA Class II Transgenic Mouse Model of Pemphigus. J Invest Dermatol. 2022;142(3 Pt B):915–923.e3. doi: 10.1016/j.jid.2021.06.017
32. Cirillo N, Lanza M, De Rosa A, Femiano F, Gombos F, Lanza A. At least three phosphorylation events induced by pemphigus vulgaris sera are pathogenically involved in keratinocyte acantholysis. Int J Immunopathol Pharmacol. 2008;21(1):189–195. doi: 10.1177/039463200802100121
33. Tavakolpour S, Noormohammadi Z, Daneshpazhooh M, Gholami A, Mahmoudi H. IgG reactivity to different desmoglein-3 ectodomains in pemphigus vulgaris: novel panels for assessing disease severity. Front Immunol. 2024;15:1469937. doi: 10.3389/fimmu.2024.1469937
34. Tsunoda K, Ota T, Aoki M, Yamada T, Nagai T, Nakagawa T, et al. Induction of pemphigus phenotype by a mouse monoclonal antibody against the amino-terminal adhesive interface of desmoglein 3. J Immunol. 2003;170(4):2170–2178. doi: 10.4049/jimmunol.170.4.2170
35. Ларина Е.Н., Карасев В.С., Шпилевая М.В., Алиев Т.К., Бочкова О.П., Карамова А.Е., и др. Рекомбинантный фрагмент внеклеточного домена десмоглеина 3 человека, слитый с Fc-фрагментом человеческого IgG1, селективно адсорбирует аутореактивные антитела из сыворотки пациентов с пузырчаткой. Доклады Академии наук. 2022;507(6):708–712. [Larina EN, Karasev VS, Shpilevaya MV, Aliev TK, Bochkova OP, Karamova AE, et al. M.P. Recombinant fragment of the extracellular domain of human desmoglein 3 fused with the Fc-fragment of human IgG1 selectively adsorbs autoreactive antibodies from the sera of pemphigus patients. Doklady Akademii Nauk. 2022;507(6):708–712. (In Russ.)] doi: 10.31857/S0869565222060103
36. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. Cell. 1991;67(5):869–877. doi: 10.1016/0092-8674(91)90360-b
37. Saito M, Stahley SN, Caughman CY, Mao X, Tucker DK, Payne AS, et al. Signaling dependent and independent mechanisms in pemphigus vulgaris blister formation. PloS One. 2012;7(12):e50696. doi: 10.1371/journal.pone.0050696
38. Seishima M, Esaki C, Osada K, Mori S, Hashimoto T, Kitajima Y. Pemphigus IgG, but not bullous pemphigoid IgG, causes a transient increase in intracellular calcium and inositol 1,4,5-triphosphate in DJM-1 cells, a squamous cell carcinoma line. J Invest Dermatol. 1995;104(1):33–37. doi: 10.1111/1523-1747.ep12613469
39. Esaki C, Seishima M, Yamada T, Osada K, Kitajima Y. Pharmacologic evidence for involvement of phospholipase C in pemphigus IgG-induced inositol 1,4,5-trisphosphate generation, intracellular calcium increase, and plasminogen activator secretion in DJM-1 cells, a squamous cell carcinoma line. J Invest Dermatol. 1995;105(3):329–333. doi: 10.1111/1523-1747.ep12319948
40. Schmitt T, Waschke J. Autoantibody-specific signalling in pemphigus. Front Med (Lausanne). 2021;8:701809. doi: 10.3389/fmed.2021.701809
41. Egami S, Yamagami J, Amagai M. Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(4):1031–1047. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.013
42. Strandmo AL, Bremer J, Diercks GFH, Gostyrński A, Ammatuna E, Pas HH, 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
43. Ellebrecht CT, Bhoj VG, Nace A, Choi EJ, Mao X, Cho MJ, et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted

therapy of autoimmune disease. *Science*. 2016;353(6295):179–184. doi: 10.1126/science.aaf6756

44. Schmidt E, Dähnrich C, Rosemann A, Probst C, Komorowski L, Saschenbrecker S, et al. Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. *Exp Dermatol*. 2010;19(5):458–463. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01069.x

45. Van ATT, Nguyen TV, Huu SN, Thi LP, Minh PPT, 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

46. 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

47. Delavarian Z, Layegh P, Pakfetrat A, Zarghi N, Khorashadizadeh M, Ghazi A. Evaluation of desmoglein 1 and 3 autoantibodies in pemphigus vulgaris: correlation with disease severity. *J Clin Exp Dent*. 2020;12(5):e440–e445. doi: 10.4317/jced.56289

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Концепция и дизайн статьи, редактирование — А.Э. Карамова, Л.Ф. Знаменская; анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — Е.В. Гирько, В.В. Чикин, Е.С. Куклина. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article, all authors read and accepted the final version of the article before publication. Concept and design of the article, editing — Arfenya E. Karamova, Lyudmila F. Znamenskaya; literature analysis, collection and processing of material, writing the text of the article — Ekaterina V. Girkov, Vadim V. Chikin, Ekaterina S. Kuklina. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информация об авторах

***Карамова Арфеня Эдуардовна** — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Знаменская Людмила Федоровна — д.м.н., ведущий научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2553-0484>; eLibrary SPIN: 9552-7850; e-mail: znaml@cnikvi.ru

Гирько Екатерина Витальевна — младший научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7723-8701>; eLibrary SPIN: 9506-0978; e-mail: katrin_45_34@mail.ru

Чикин Вадим Викторович — д.м.н., старший научный сотрудник; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Куклина Екатерина Сергеевна — клинический ординатор; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8923-2228>; e-mail: ekaterina.kuklina.00@mail.ru

Information about the authors

***Arfenya E. Karamova** — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Lyudmila F. Znamenskaya — MD, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2553-0484>; eLibrary SPIN: 9552-7850; e-mail: znaml@cnikvi.ru

Ekaterina V. Girkov — Junior Research Associate; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7723-8701>; eLibrary SPIN: 9506-0978; e-mail: katrin_45_34@mail.ru

Vadim V. Chikin — MD, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Ekaterina S. Kuklina — Clinical Resident; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8923-2228>; e-mail: ekaterina.kuklina.00@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 05.05.2025

Принята к публикации: 06.08.2025

Опубликована онлайн: XX.XX.2025

Submitted: 05.05.2025

Accepted: 06.08.2025

Published online: XX.XX.2025