

ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ГИПЕР IGE СИНДРОМА

Давыдова Н. В. ¹,
Зиновьева Н. В. ¹,
Сударикова Е. В. ¹,
Севостьянова Ю. Н. ¹,
Петрова Ю. В. ¹,
Борисова Т. А. ¹,
Галеева Е. В. ¹,
Гильдеева Г. Н. ²,
Козлов. И. Г. ²

¹ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ г. Москвы», г. Москва, Российская Федерация.

² ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация.

**FEATURES OF LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN PATIENTS WITH
DIFFERENT FORMS OF HYPER IGE SYNDROME**

Davydova N. V. ^a,
Zinovieva N. V. ^a,
Sudarikova E. V. ^a,
Sevostyanova Y. N. ^a,
Petrova J. V. ^a,
Borisova T. A. ^a,
Galeeva E. V. ^a,
Gildeeva G. N. ^b,
Kozlov I. G. ^b

^a G.N. Speransky City Children's Hospital № 9 Department of Health of Moscow, Moscow, Russian Federation.

^b IPDE of I.M. Sechenov 1st MSMU of the MOH of Russia (SechenovUniversity), Moscow, Russian Federation.

Резюме

Для пациентов с гипер IgE синдромом характерны эозинофилия, низкие уровни маркеров воспаления, тяжелые деструктивные пневмонии, хронический кандидоз слизистых, тяжелый атопический дерматит, поражения скелета: остеопения и патологические переломы, сколиоз, поздняя смена молочных зубов. В основе патогенеза данного синдрома лежат дефекты трансдукции сигнала с цитокиновых рецепторов, которые могут быть вызваны мутациями в гене STAT3 (аутосомно-доминантная форма), ZNF341, DOCK8, PGM3 и CARD11 (аутосомно-рецессивная форма) и в генах, кодирующих субъединицы цитокиновых рецепторов (IL6ST и др.). **Цель** исследования заключалась в анализе субпопуляций лимфоцитов у пациентов с разными формами гипер IgE синдрома. **Материалы и методы.** В исследование были включены 9 пациентов с диагнозом гипер IgE синдром. Субпопуляции лимфоцитов оценивали методом проточной цитометрии, IgE общий - иммунотурбидиметрии, секвенирование ДНК - NGS. **Результаты.** У пациентов были обнаружены мутации в разных экзонах гена STAT3 и в гене IL6ST. Не было обнаружено статистически значимых различий между субпопуляциями CD3 Т-лимфоцитов: CD4 Т-хелперами наивными и памяти, CD8 Т-цитотоксическими наивными и памяти, ранними тимическими эмигрантами, Т-регуляторными клетками, Т-хелперами 1 и 2 типа по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$). Однако субпопуляция Т хелперов 17 была значительно снижена, как по относительному ($p < 0,001$), так и по абсолютному количеству ($p = 0,003$) только у пациентов с мутациями в гене STAT3. У пациентов с гипер IgE синдромом было снижено как относительное ($p < 0,001$), так и абсолютное количество непереключенных ($p = 0,001$) и переключенных В-клеток памяти ($p = 0,007$). Также наблюдалось снижение относительного количества плазмбластов ($p = 0,022$) и активированных В-лимфоцитов ($p = 0,001$). **Выводы.** Количество Т-хелперов 17 отличалось у пациентов с разными формами гипер IgE синдрома. Снижение В-клеток памяти было характерно для всех типов мутаций. Используемый нами метод оценки Т хелперов 17 показал свою диагностическую эффективность. Мы наблюдали отличия в клинической картине и тяжести течения заболевания в зависимости от домена белка STAT3, в котором произошла мутация. Однако для того, чтобы сделать окончательные выводы по данному предположению, необходимы дальнейшие исследования с большим количеством пациентов.

Ключевые слова: гипер IgE синдром, STAT3, IL6-ST, Т-хелперы 17, В-лимфоциты памяти непереключенные, В-лимфоциты памяти переключенные.

Abstract

Introduction. Patients with hyper IgE syndrome are characterized by eosinophilia, low levels of inflammatory markers, severe destructive pneumonia, chronic mucosal candidiasis, severe atopic dermatitis, skeletal lesions: osteopenia and pathological fractures, scoliosis, late change of primary teeth. The pathogenesis of this syndrome is based on defects in signal transduction from cytokine receptors, caused by mutations in the STAT3 gene (autosomal dominant form), ZNF341, DOCK8, PGM3 and CARD11 (autosomal recessive form) and in genes encoding cytokine receptor subunits (IL6ST, etc.). **The aim** of the study was to analyze lymphocyte subpopulations in patients with different forms of hyper IgE syndrome. **Materials and methods.** The study included 9 patients with hyper IgE syndrome. Lymphocyte subpopulations were assessed by flow cytometry, total IgE - immunoturbidimetry, DNA sequencing - NGS. **Results.** Mutations in different exons of the STAT3 gene and in the IL6ST gene were detected in patients. No statistically significant differences were found between the subpopulations of CD3 T lymphocytes: CD4 T helpers naive and memory, CD8 T cytotoxic naive and memory, early thymic emigrants, T regulatory cells, T helpers types 1 and 2 compared to the control group ($p > 0.05$). However, the subpopulation of T helpers 17 was significantly reduced, both in relative ($p < 0.001$) and absolute number ($p = 0.003$) only in patients with mutations in the STAT3 gene. In patients with hyper IgE syndrome, both the relative ($p < 0.001$) and absolute numbers of unswitched ($p = 0.001$) and switched memory B cells ($p = 0.007$) were reduced. A decrease in the relative number of plasmablasts ($p = 0.022$) and activated B lymphocytes ($p = 0.001$) was also observed. **Conclusions.** The number of T-helpers 17 depended on the type of hyper IgE syndrome. Memory B cells were reduced in all mutation types. The method of assessing T helper 17 demonstrated its diagnostic efficiency. We observed differences in the clinical picture and severity of the disease depending on the STAT3 protein domain mutation. However, further studies with a larger number of patients are needed.

Keywords: hyper IgE syndrome, STAT3, IL6-ST, T-helper 17, unswitched memory B-lymphocytes, switched memory B-lymphocytes.

1 Введение

Синдром Джоба был впервые описан в 1966 году у пациентов с рецидивирующими холодными стафилококковыми абсцессами и респираторными инфекциями [3]. В 1972 году пациентов с этими клиническими проявлениями и высоким уровнем IgE стали относить к гипер IgE синдрому (HIES) [2]. Для этих пациентов также часто характерны эозинофилия, низкие уровни маркеров воспаления, хронический кандидоз слизистых, а также поражение кожи (тяжелый атопический дерматит), скелета (остеопения, сколиоз, поздняя смена молочных зубов) [14].

HIES синдром обычно наследуется, как аутосомно-доминантный (AD гипер IgE). В 2007 году впервые у пациентов с полным фенотипом HIES были описаны моноаллельные доминантно-негативные миссенс мутации в гене, кодирующем белок STAT3 (трансдуктор сигнала и активатор транскрипции 3). Частота встречаемости таких мутаций менее 1 случая на 1 000 000 [5, 9].

В некоторых случаях при типичных клинических признаках HIES были обнаружены аутосомно-рецессивные мутации (AR HIES). Часть пациентов с AR HIES имеют мутации в гене ZNF341, кодирующем транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию STAT3, а также мутации в генах DOCK8, PGM3 и CARD11 [15].

Также характерные фенотипические особенности HIES обнаруживают у пациентов с мутациями в генах цитокинов и их рецепторов, связанных с сигнальными путями со STAT3. Так, например, для пациентов с полным дефектом IL6-R характерны рецидивирующие инфекции кожи и легких, экзема, высокий уровень IgE, аномальный острофазный ответ и эозинофилия [6, 12]. А пациенты с мутацией в гене IL6 ST, который отвечает за экспрессию GP130 (сигнальной субъединицы, входящей в состав рецепторов семейства цитокинов IL-6, к которому относятся также IL-11, IL-27, LIF, IL-35 и др.), демонстрируют рецидивирующие инфекции легких, экзему, эозинофилию, высокий уровень IgE, измененный острофазный ответ, краниосиностоз, сколиоз, сохранение молочных зубов. [1, 10, 11].

Сниженный сигнал с цитокиновых рецепторов, вследствие мутаций в GP130 и STAT3 приводит к нарушениям в субпопуляциях лимфоцитов. Существует мнение, что стафилококковые абсцессы связаны с дефектом Th17 лимфоцитов, которые продуцируют IL-17, вырабатываемый в ответ на золотистый стафилококк, кандиды и грамм негативные бактерии. Их дифференцировка зависит от STAT3. Такие же стафилококковые инфекции характерны при других дефектах IL-17, включая дефицит IL-17RA [8, 13, 14].

Пациенты с мутациями в STAT3 демонстрируют нарушения в формировании Т- и В-лимфоцитов памяти. Созревание В-лимфоцитов также зависит от STAT3, тесно связано с IL-21 и субпопуляцией фолликулярных Т-лимфоцитов, дефекты в которых приводят к ослабленному специфическому

гуморальному ответу на антиген при нормальном уровне иммуноглобулинов [4,13].

Целью настоящего исследования являлся анализ субпопуляций лимфоцитов у пациентов с разными формами HIES.

2 Материалы и методы

Дизайн исследования

В исследование были включены 9 пациентов в возрасте от 6 мес. до 17 лет с диагнозом HIES. Письменное разрешение родителей было получено на все проводимые исследования.

Проточная цитометрия

Субпопуляции лимфоцитов оценивали методом проточной цитометрии на проточном цитофлюориметре FACSCantoII (Becton Dickinson, США, программа FACS Diva 7.0). Пробоподготовку проводили по стандартной методике. Т-лимфоциты, Т-хелперы и Т-цитотоксические лимфоциты определяли с помощью комбинации антител CD3 FITC/CD8 PE/CD45 PerCp/CD4 APC. Клетки центральной, эффекторной памяти и наивные Т-клетки: CD3 Amcyan/CD4 FITC/CD8 PerCp/CD62L PE/CD45RA PE-Cy7/CD45RO APC. Ранние тимические мигранты (RTE): CD3 Amcyan/CD4 FITC/CD8 PerCp/CD45RA PE-Cy7/CD31 PE. Т-регуляторные клетки: CD4 FITC/CD25 PE-Cy7/CD127 APC.

Субпопуляций Т-хелперов Th1, Th2, Th17, Th17.1: CD3 PerCp/CD4 FITC/CD196 BV421 /CD183 PE. Все используемые антитела были от компании Becton Dickinson, США.

В-лимфоциты памяти и наивные определяли с помощью комбинации антител CD19 PC5 (Beckman Coulter, Франция)/CD27 PE (Becton Dickinson, США) /IgD FITC (Thermo Fisher, США)/IgM APC (Thermo Fisher, США). В-лимфоциты транзиторные, плазмабласты и активированные: CD19 PC5 (Beckman Coulter) /CD38 (Beckman Coulter) PE/CD21 FITC (Beckman Coulter) /IgM APC (Thermo Fisher). В1-лимфоциты: CD19 FITC (Beckman Coulter)/CD5 PE (Becton Dickinson).

Анализ общего IgE выполняли методом иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе Архитект С8000 (Abbot, США).

Секвенирование ДНК проводили в лаборатории молекулярной иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева на платформе NextSeq Illumina и в лаборатории Genetics.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли в программе SPSS Statistics, версия 22 (IBM, США). Использовали U-критерий Манна-Уитни и t-критерий Стьюдента. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

3 Результаты

Объекты исследования

В исследовании принимали участие 9 пациентов (Р), средний возраст которых $10,13 \pm 1,57$, и в качестве сравнения группа из 71 условно здорового контроля (К) в возрасте $10,26 \pm 0,49$.

Результаты секвенирования ДНК

У 4 пациентов (Р5, Р6, Р7 и Р8) были обнаружены гетерозиготные миссенс мутации в гене STAT3, при которых наблюдается замена одной аминокислоты на другую в SH2 домене белка STAT3. У пациента Р9 миссенс мутация в гене STAT3 затрагивает трансактивационный домен белка (TRA). У пациента Р4 обнаружена мутация сразу в двух экзонах гена STAT3. В 20 экзоне это дупликация 6 нуклеотидов, затрагивающая домен SH2, тогда как в 23 экзоне - миссенс мутация в TRA домене.

У двух пациентов мутации в гене STAT3 не обнаружены. Пациенту Р1 сделали только секвенирование по Сенгеру гена STAT3 и дальнейшие поиски аутомно-рецессивных мутаций не проводились, а у пациента Р3 обнаружены инсерция, приводящая к сдвигу рамки считывания, и миссенс мутация в гене IL6ST.

Пациенту Р2, к сожалению, секвенирование не было проведено в результате отказа родителей, но по всем клиническим и лабораторным признакам он очень близок к пациентам с миссенс мутацией в гене STAT3.

Р10 - мать пациентов Р6 и Р7. У неё та же миссенс мутация затрагивает только 25% аллеля гена STAT3 и при этом нет никаких клинических проявлений. (Табл. 1)

Субпопуляции Т-лимфоцитов

Мы не получили статистически значимых различий по субпопуляциям Т-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой. Однако относительное и абсолютное количество Th17 Т-хелперов (CD3+CD4+CD196+CD183-) было снижено у пациентов с мутациями в гене STAT3: Р 2,2%; К 5,9%, $p < 0,001$ и Р 26,3 кл/мкл; К 54,0 кл/мкл, $p = 0,003$, соответственно. У пациентов без мутаций в гене STAT3 показатели Th17 не выходили за рамки диапазона нормальных значений (табл. 2).

У пациентки Р10 при нормальном уровне Th17 и Th17.1, наблюдали повышение Th1: 39,9% (11,6-27,8) и снижение Th2: 41,1% (50,2-78,3).

Субпопуляции В-лимфоцитов

Не было получено статистически значимых различий для В-лимфоцитов и В1-лимфоцитов. В-клетки памяти (CD19+CD27+), В-клетки памяти непереключенные (non sw) (CD19+IgD+CD27+), В-клетки памяти переключенные (sw) (CD19+IgD-CD27+) были значительно снижены, как по относительному (non sw: Р 2,4%; К 10,9%, $p < 0,001$, sw: Р 4,6%; К 12,8%, $p < 0,001$) так и по абсолютному количеству (non sw: Р 22,0 кл/мкл; К 50,0 кл/мкл, $p = 0,001$, sw: Р 22,0 кл/мкл; К 59,0 кл/мкл, $p = 0,007$) в группе пациентов с мутацией в STAT3. Статистически значимое снижение было характерно также для относительного количества активированных В-лимфоцитов (CD19+CD21lowCD38low) (Р 1,7%; К 3,7%, $p = 0,001$) и плазмбластов

(CD19+IgM-CD38hi) (P 0,5%; K 0,9, p=0,022). Транзиторные (CD19+IgMhiCD38hi) и IgM only B-лимфоциты не отличались от показателей контрольной группы.

У пациентов без мутаций в STAT3 В-клетки памяти и плазмбласты также были снижены (табл. 2).

4 Обсуждение результатов

В данном исследовании мы сфокусировались на оценке состояния субпопуляций лимфоцитов у пациентов с HIES, разделив их в зависимости от типа мутаций.

Большинство пациентов с HIES имеют мутацию в разных доменах гена STAT3 (около 75%). Наши данные подтверждают эту тенденцию. Среди небольшой выборки наших пациентов точно подтверждена мутация в гене STAT3 у 6 из 9 (66%).

Оценка Т-лимфоцитов (наивных и памяти) не показала значимых различий этих показателей по сравнению с контрольной группой. По данным других авторов наблюдалось повышение наивных и соответствующее снижение Т-клеток центральной памяти, эффекторной памяти и TEMRA у CD4+ и CD8+ лимфоцитов [7]. Исследование субпопуляций Т-хелперов выявило значительное снижение Th17 лимфоцитов, которое соответствовало данным других авторов. В нашем исследовании хорошо проявил себя упрощенный метод фенотипирования субпопуляций Т-хелперов с использованием комбинации двух антител к хемокиновым рецепторам CD196 (CCR6) и CD183 (CXCR3) по сравнению с классическим вариантом [7].

Оценка В-лимфоцитов также продемонстрировала резкий контраст по сравнению со здоровыми донорами. Несмотря на нормальное количество В-лимфоцитов, для них характерен менее зрелый фенотип. Повышены наивные В-лимфоциты и снижены pop sw (Т-независимые) и sw (Т-зависимые) В-клетки памяти. Кроме того, были снижены плазмбласты и активированные В-лимфоциты.

Данные особенности иммунного статуса лежат в основе клинической симптоматики у наших пациентов с мутацией в STAT3. Снижение Th17 объясняет их экстремальную чувствительность к *Candida albicans* и золотистому стафилококку. Кроме того, редукция В-клеток памяти и плазмбластов отражается на долго живущем гуморальном иммунитете.

Полученные нами данные отражают критическую роль STAT3 в поддержании функций различных субпопуляций лимфоцитов. Изучение мутаций специфических цитокинов и их рецепторов, сигналы с которых проходят через STAT3 выявило, что IL-21/IL-21R/STAT3 ключевые для созревания В-клеток памяти, а IL-23R/IL-12Rβ1/STAT3 и IL-21/IL-21R/STAT3 для Th17 клеток [8, 13, 14].

Четверо наших пациентов (P5, P6, P7, P8) имели мутацию в SH2 домене STAT3. Можно отметить, что у них в клинической картине преобладают двусторонняя деструктивная пневмония, абсцессы мягких тканей и атопический дерматит. У пациента с мутацией в TRA домене (P9)

превалируют рецидивирующие гнойные отиты и панариции. У пациента с комбинированной мутацией в доменах SH2 и TRA (P4) на первом месте абсцессы мягких тканей и суставов.

Среди наших пациентов двое не имели мутации в гене STAT3. Один из них P1 до конца не изучен. Его клиническая картина, с одной стороны, очень похожа на ту, которая наблюдается у пациентов с мутацией STAT3 (пневмонии), а, с другой стороны, особняком стоит его склонность к лимфопролиферации. Важным лабораторным признаком этого пациента является нормальный уровень Th17. У второго пациента P3 были выявлены две гетерозиготные мутации в 4 и 5 экзонах гена IL6ST. Пациент разительно отличался, как по клиническим, так и по лабораторным признакам от пациентов с мутацией STAT3. Среди клинических проявлений преобладали поражения костной ткани, такие как остеомиелит (в биоптате грибок *Lichtemia*), артрит, патологические переломы. Для него совершенно не были характерны деструктивная пневмония и абсцессы мягких тканей. Однако, при сниженном количестве В-клеток памяти, уровень Th17 был выше медианного значения. Возможно нормальный уровень Th17 связан с тем, что gp130 не входит в состав рецепторов IL-21R/ IL-23R/IL-12R β 1, которые задействованы в дифференцировке этих клеток. Однако остается вопрос о причине снижения В-клеток памяти. Скорее всего в нём принимают участие какие-то другие цитокины семейства IL-6, оказывающие влияния на созревание В-лимфоцитов и несущие в составе своих рецепторов мутантную субъединицу gp130.

5 Выводы

Наши результаты подтверждают ранее полученные данные на больших когортах пациентов о ключевой роли Th17 в диагностике HIES. Уровень Th17 отличался у пациентов с разными формами гипер IgE синдрома. Тогда как снижение В-клеток памяти было характерно для всех типов мутаций.

Используемая нами комбинация антител для определения Th17 показала свою диагностическую эффективность.

Мы наблюдали отличия в клинической картине и тяжести течения заболевания в зависимости от домена STAT3, в котором произошла мутация. В связи с маленькой выборкой пациентов сложно делать далеко идущие выводы о связи мутаций в различных доменах с преобладанием определенных клинических проявлений. Для этого необходимо проведение дальнейших исследований с большим количеством пациентов.

Благодарность

Выражаем благодарность компании ООО “Биолайн”, которая любезно предоставила антитела CD196 BV421 и CD183 PE для выполнения данного исследования.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов.

Table 1. Clinical characteristics of patients.

Паци- енты Patie nts	Воз- раст (г.) Age (y)	Пол М/Ж Sex (M/F)	Мутации Mutations	Доме н Dome n	Абсцес с Abscess	Пнев- монии Pneu- monia	АД/ экзе- ма AD/ ecze- ma	Пораж- ение костей Bone damage	Ст./ канд. St/Can d	Другие Other
P1	13	М M	Нет в STAT3 No in STAT3	-	+	+	-	+	+	ЛПС LPS ЛД FD
P2	8	М M	н.д. n.d.	-	+	+	+	-	+	-
P3	15	М M	IL6ST с.456dup с.260C>T	-	-	-	-	+	+	Lichte- mia ram/cor
P4	2	М M	STAT3 с.1781_ 1786dup с.2177T> C	SH2 TRA	+	-	+	+	+	Отиты Otitis
P5	0,5	Ж F	STAT3 с.1909G> A	SH2	+	+	+	-	+	-
P6	8	М	STAT3	SH2	+	+	+	-	+	-

		М	с.1954G> А							
P7	12	Ж F	STAT3 с.1954G> А	SH2	+	+	+	-	+	ЛД FD
P8	14	Ж F	STAT3 с.1907C> Т	SH2	+	+	-	-	+	Отиты Otitis
P9	17	М М	STAT3 с.1907C> Т	TRA	+	-	+	+	+	Отиты Otitis Панари- -ции Panari- -tium
P10	35	Ж F	STAT3 с.19547G >А	SH2 (25%)	-	-	-	-	-	-

АД - атопический дерматит, Ст./канд. – стафилококковая и кандидозная инфекции, ЛПС-лимфопролиферативный синдром, ЛД - лицевые дисморфизмы, н.д. – нет данных

AD – atopic dermatitis, St./Cand.- staphylococcus and candida infections, LPS-lymphoproliferative syndrome, FD – facial dysmorphisms, n.d. – no data.

Таблица 2. Иммунологические показатели.

Table 2. Immunological indicators.

Паци- енты Patients	IgE общий, МЕ/мл IgE total, UI/ml	Th17, %	Неперекл В памяти, non sw B memory, %	Перекл. В памяти, sw B memory, %	Плазма- бласты, Plasmab- lasts, %	В активир, B activated, %
P1	2523↑	5,6	0,6↓	2,5↓	0,3↓	4,3
P2	17409↑	3,1↓	2,0↓	3,4↓	0,3↓	0,9↓
P3	175↑	10,7	1,8↓	3,8↓	0,2↓	0,8↓
P4	291↑	1,1↓	1,4↓	1,4↓	0,3↓	0,5↓
P5	740↑	н.д. n.d.	0,8↓	0,4↓	0,1↓	0,4
P6	40034↑	3,0↓	2,8↓	5,4↓	1,1	1,7↓
P7	27620↑	2,2↓	2,4↓	4,6↓	1,0	2,6↓
P8	9130↑	1,2↓	3,4↓	8,8	0,5↓	1,8↓
P9	3480↑	н.д. n.d	4,3↓	6,9↓	0,1↓	2,3
P10	800↑	7,4	5,2↓	15,1	0,8	2,3

↑↓ - выше или ниже возрастной нормы, н.д. – нет данных

↑↓ - above or below age norm, n.d. – no data.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Давыдова Наталия Владимировна – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики лабораторно диагностического отделения;

ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ г. Москвы», г. Москва, Российская Федерация;

адрес: 123317, Россия, г. Москва, Шмитовский проезд, д. 29;

телефон: 8(916)447-82-03;

e-mail: nata1902@yandex.ru

Davydova Nataliia Vladimirovna - PhD, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the Laboratory Diagnostic Department;

G.N. Speransky City Children's Hospital № 9 Department of Health of Moscow, Moscow, Russian Federation;

address: 123317, Russian Federation, Moscow, Shmitovskiy proezd, 29;

telephone: 8(916)447-82-03;

e-mail: nata1902@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Зиновьева Н.В. - канд. мед. наук, врач аллерголог-иммунолог, заведующая отделением аллергологии и иммунологии №1 ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ г. Москвы»;

Zinovieva N.V. - PhD, Allergist-Immunologist, Head of the Department of Allergology and Immunology №1, G.N. Speransky City Children's Hospital № 9 Department of Health of Moscow;

Сударикова Е.В. - врач аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунологии №1 ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ г. Москвы»;

Sudarikova E.V. - Allergist-Immunologist of the Department of Allergology and Immunology №1, G.N. Speransky City Children's Hospital № 9 Department of Health of Moscow;

Севостьянова Ю.Н. – врач аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунологии №1 ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ г. Москвы»;

Sevostyanova J.N. - Allergist-Immunologist of the Department of Allergology and Immunology №1, G.N. Speransky City Children's Hospital № 9 Department of Health of Moscow;

Петрова Ю.В. – врач педиатр отделения аллергологии и иммунологии №1 ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ г. Москвы»;

Petrova J.V. - Pediatricist of the Department of Allergology and Immunology №1, G.N. Speransky City Children's Hospital № 9 Department of Health of Moscow;

Борисова Т.А. - врач аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунологии №1 ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ г. Москвы»;

Borisova T.A. - Allergist-Immunologist of the Department of Allergology and Immunology №1, G.N. Speransky City Children's Hospital № 9 Department of Health of Moscow;

Галеева Е.В. – биолог, заведующая лабораторно диагностическим отделением ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ г. Москвы»;

Galeeva E.V. - Biologist, Head of the Laboratory Diagnostic Department, G.N. Speransky City Children's Hospital № 9 Department of Health of Moscow;

Козлов И.Г. – проф., док. мед. наук, профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москвы;

Kozlov I.G. - MD, PhD, Prof., Prof. of the Management and Organization of Drug Supply Chair, IPDE of I.M. Sechenov 1st MSMU of the MOH of Russia (Sechenov University), Moscow;

Гильдеева Г.Н. – д-р фарм. наук, проф., зав. каф. организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москвы;

Gildeeva G.N. – MD, PhD, Prof., Head of the Management and Organization of Drug Supply Chair, IPDE of I.M. Sechenov 1st MSMU of the MOH of Russia (Sechenov University), Moscow.

Блок 3. Метаданные статьи

**ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С
РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ГИПЕР IGE СИНДРОМА**

**FEATURES OF LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN PATIENTS WITH
DIFFERENT FORMS OF HYPER IGE SYNDROME**

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ЛИМФОЦИТЫ ПРИ ГИПЕР IGE СИНДРОМЕ

LYMPHOCYTES IN HYPER IGE SYNDROME

Ключевые слова: гипер IgE синдром, STAT3, IL6-ST, Т-хелперы 17, В-лимфоциты памяти непереключенные, В-лимфоциты памяти переключенные.

Keywords: hyper IgE syndrome, STAT3, IL6-ST, T-helper 17, unswitched memory B-lymphocytes, switched memory B-lymphocytes.

Иммунологические чтения в Челябинске.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 0.

29.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1	B´eziat V, Tavernier SJ, Chen YH et al. Dominant-negative mutations in human IL6ST underlie hyper-IgE syndrome. J. Exp. Med, 2020, Vol 217 (6), pp. e20191804.	-	doi.org/10.1084/jem.20191804
2	Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. Pediatrics, 1972, Vol 49, pp. 59–70.	-	-
3	Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job’s Syndrome. Recurrent, “cold”, staphylococcal abscesses. Lancet, 1966, Vol 1, pp. 1013-1015.	-	doi.org/10.1016/S0140-6736(66)90119-X
4	Deenick EK, Avery DT, Chan A, Berglund LJ, Ives ML, Moens L et al. Naive and memory human B cells have distinct requirements for STAT3 activation to differentiate into antibody-secreting plasma cells. J Exp Med, 2013, Vol 210, pp. 2739–53.	-	doi: 10.1084/jem.20130323
5	Kane A, Deenick EK, Ma CS, Cook MC, Uzel G, Tangye SG. STAT3 is a central regulator of lymphocyte differentiation and function. Curr. Opin. Immunol, 2014, Vol 28, pp. 49–57.	-	doi.org/10.1016/j.coi.2014.01.015
6	Kotlarz D, Zietara N, Milner JD, Klein C. Human IL-21 and IL-21R deficiencies: two novel entities of primary immunodeficiency. Curr. Opin.	-	doi.org/10.1097/MOP.0000000000000160

	Pediatr, 2014, Vol 26, pp. 704–712.		
7	Ma CS, Tangye SG. Flow cytometric-based fnalysis of defects in lymphocyte differentiation and function due to inborn errors of immunity. Front. Immunol, 2019, Vol 10, pp. 2108.	-	doi: 10.3389/fimmu.2019.02108
8	Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M, Takada H, Hara T, Tsuchiya S et al. Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. J Exp Med, 2009, Vol 206(6), pp. 1291–301	-	doi: 0.1084/jem.20082767. Epub 2009 Jun 1
9	Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. Nature, 2007, Vol 448, pp. 1058–1062.	-	doi.org/10.1038/nature06096
10	Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. Cold Spring Harb. Perspect. Biol, 2018, Vol 10, pp. a028415.	-	doi.org/10.1101/cshperspect.a028415
11	Schwerd T, Twigg SRF, Aschenbrenner D, Manrique S, Miller KA, Taylor IB, Capitani M, McGowan SJ, Sweeney E, Weber A. et al. A biallelic mutation in IL6ST encoding the GP130 co-receptor causes immunodeficiency and craniosynostosis. J. Exp. Med, 2017, Vol 214, pp. 2547–2562.	-	doi.org/10.1084/jem.20161810

12	Spencer S, Köstel Bal S, Egner W, Lango Allen H., Raza SI, Ma CA, Gürel M, Zhang Y, Sun G, Sabroe RA. Loss of the interleukin-6 receptor causes immunodeficiency, atopy, and abnormal inflammatory responses. J. Exp. Med, 2019, Vol. 216, pp. 1986–1998.	-	https://doi.org/10.1084/jem.20190344
13	Tangye SG, Pelham SJ, Deenick EK, Ma CS. Cytokine-mediated regulation of human lymphocyte development and function: insights from primary immunodeficiencies. J Immunol, 2017, Vol 199, pp. 1949–58.	-	doi:10.4049/jimmunol.1700842
14	Tsilifis C, Freeman AF, Gennery AR. STAT3 Hyper-IgE Syndrome—an Update and Unanswered Questions. J of Clin Immunology, 2021, Vol. 41, pp. 864–880.	-	doi.org/10.1007/s10875-021-01051-1
15	Zhang Q, Boisson B, Bézziat V, Puel A, Casanova J-L. Human hyper-IgE syndrome: singular or plural? Mamm. Genome, 2018, Vol 29, pp. 603–617.	-	doi.org/10.1007/s00335-018-9767-2