

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИ-TNF ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ИММУНОЗАВИСИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПО АКТИВНОСТИ NF-κB В ПОПУЛЯЦИЯХ ЛИМФОЦИТОВ

Петричук С.В.<sup>1</sup>, Радыгина Т.В.<sup>1</sup>, Купцова Д.Г.<sup>1</sup>, Курбатова О.В.<sup>1</sup>, Семикина Е.Л.<sup>1,2</sup>, Мурашкин Н.Н.<sup>1,2,3</sup>, Потапов А.С.<sup>1,2</sup>, Фисенко А.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

**Резюме.** Ядерный фактор транскрипции κB (NF-κB) регулирует функции врожденного и адаптивного иммунитета, является медиатором воспалительных реакций, активируя транскрипцию провоспалительных цитокинов. Ингибиторы TNF блокируют сигнальный путь NF-κB, снижая активность воспалительного процесса. Цель исследования – оценить информативность определения фактора транскрипции NF-κB в популяциях лимфоцитов у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и псориазом для оценки эффективности анти-TNF терапии. Обследованы: 124 ребенка с ВЗК и 55 детей с вульгарным псориазом на фоне поддерживающего курса анти-TNF терапии, 30 здоровых детей. Разделение на группы проводили по индексам PCDA, PUCAI, PASI (≤ 10 – ремиссия). Количество клеток с транслокацией NF-κB определяли методом проточной цитометрии с визуализацией (Amnis ImageStream<sup>x</sup> Mk II). Статистическую обработку проводили программой Statistica 10.0 и SPSS 16.0. Наибольшее количество клеток с транслокацией NF-κB выявлено в В-лимфоцитах и НК-клетках, что достоверно выше, чем в Т-хелперах и цитотоксических Т-лимфоцитах (p = 0,000). У пациентов в стадии обострения увеличен процент клеток с транслокацией NF-κB в популяциях НК-клеток, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, Th17-лимфоцитов, цитотоксических Th17- лимфоцитов (Tc17) и Treg относительно группы сравнения. В состоянии ремиссии активность NF-κB в популяциях лимфоцитов ниже, чем в стадии обострения. При псориазе в состоянии ремиссии активность NF-κB в В-лимфоцитах, НК-клетках, цитотоксических Т-лимфоцитах была достоверно ниже, чем в группе сравнения. При ВЗК в состоянии ремиссии активность NF-κB была повышена только в Т-хелперах. Уровень транслокации NF-κB в популяции НК-клеток отличался у детей с ВЗК и псориазом как в обострении (ВЗК – 46,2% (34-58); псориаз – 36,5% (29-48), p = 0,041), так и

## Адрес для переписки:

Петричук Светлана Валентиновна  
ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ  
119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр., 2, стр. 1.  
Тел.: 8 (499) 134-13-98.  
Факс: 8 (499) 134-70-01.  
E-mail: cito@list.ru

## Address for correspondence:

Petrichuk Svetlana V.  
National Medical Research Center for Children's Health  
119296, Russian Federation, Moscow,  
Lomonosovsky ave., 2, bldg 1.  
Phone: 7 (499) 134-13-98.  
Fax: 7 (499) 134-70-01.  
E-mail: cito@list.ru

## Образец цитирования:

С.В. Петричук, Т.В. Радыгина, Д.Г. Купцова, О.В. Курбатова, Е.Л. Семикина, Н.Н. Мурашкин, А.С. Потапов, А.П. Фисенко «Оценка эффективности анти-tnf терапии у детей с иммунозависимыми заболеваниями по активности NF-κB в популяциях лимфоцитов» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 491-498.  
doi: 10.46235/1028-7221-1191-EOA

© Петричук С.В. и соавт., 2022

## For citation:

S.V. Petrichuk, T.V. Radygina, D.G. Kuptsova, O.V. Kurbatova, E.L. Semikina, N.N. Murashkin, A.S. Potapov, A.P. Fisenko "Evaluation of anti-TNF treatment efficiency in children with immune-dependent diseases by means of testing the NF-κB activity in lymphocyte populations", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 491-498.  
doi: 10.46235/1028-7221-1191-EOA

DOI: 10.46235/1028-7221-1191-EOA

в ремиссии заболевания (ВЗК – 25,4% (22-35); псориаз – 19,1% (17-22),  $p = 0,000$ ). ROC-анализ состояний «обострение/ремиссии» по количеству НК-клеток с транслокацией NF-κB показал хорошее качество разделительной модели ( $AUC > 0,8$ ): cut-off при ВЗК составил 41% ( $Se = 65,4$ ;  $Sp = 89,1$ ), при псориазе – 23% ( $Se = 85,2$ ;  $Sp = 94,7$ ). Показана информативность уровня транслокации NF-κB в популяциях лимфоцитов у детей с ВЗК и псориазом для оценки эффективности анти-TNF терапии. Обострение заболевания при снижении эффективности терапии характеризуется активацией NF-κB в популяциях лимфоцитов у детей с ВЗК и псориазом.

*Ключевые слова:* дети, ВЗК, вульгарный псориаз, NF-κB, лимфоциты, проточная цитометрия с визуализацией

## EVALUATION OF ANTI-TNF TREATMENT EFFICIENCY IN CHILDREN WITH IMMUNE-DEPENDENT DISEASES BY MEANS OF TESTING THE NF-κB ACTIVITY IN LYMPHOCYTE POPULATIONS

Petrichuk S.V.<sup>a</sup>, Radygina T.V.<sup>a</sup>, Kuptsova D.G.<sup>a</sup>, Kurbatova O.V.<sup>a</sup>, Semikina E.L.<sup>a, b</sup>, Murashkin N.N.<sup>a, b, c</sup>, Potapov A.S.<sup>a, b</sup>, Fisenko A.P.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> Central State Medical Academy, Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Nuclear transcription factor κB (NF-κB) regulates innate and adaptive immunity functions and mediates inflammatory responses by activating proinflammatory cytokine gene transcription. TNF inhibitors block the NF-κB signaling pathway, thus reducing inflammatory activity. The aim of the study was to evaluate the informativity of NF-κB transcription factor determination in the lymphocyte populations in children with inflammatory bowel disease (IBD) and psoriasis to assess the efficacy of anti-TNF therapy. We have examined 124 children with IBD and 55 children with psoriasis vulgaris administered maintenance anti-TNF therapy, and 30 healthy children. Stratification into the study groups was carried out according to PCDIA, PUCAI, PASI indices ( $\leq 10$ , remission). The number of cells with NF-κB translocation was determined by flow cytometry with visualization (Amnis ImageStreamX Mk II). Statistical evaluation was performed using Statistica 10.0 and SPSS 16.0. The highest number of cells with NF-κB translocation was detected in B-lymphocytes and NK cells, thus being significantly higher than in T helper cells and cytotoxic T lymphocytes ( $p = 0.000$ ). The percentage of cells with translocation of NF-κB in populations of NK cells, T helper, cytotoxic T lymphocytes, Th17 lymphocytes, cytotoxic Th17 lymphocytes (Tc17) and Treg was increased in the patients at the acute disease stage against the comparison group. In the remission state, NF-κB activity in lymphocyte populations was lower than in acute stage. In remission of psoriasis, NF-κB activity in B lymphocytes, NK cells, and cytotoxic T lymphocytes was significantly lower than in comparison group. In IBD remission state, the NF-κB activity was elevated only in T-helper cells. The level of NF-κB translocation in the NK-cell population differed in children with IBD and psoriasis, both in acute phase (IBD, 46.2% (34-58); psoriasis, 36.5% (29-48),  $p = 0.041$ ), and remission of disease (IBD, 25.4% (22-35); psoriasis, 19.1% (17-22),  $p = 0.000$ ). ROC analysis of the data from “exacerbation/remission” states assessed as the NK cell numbers with NF-κB translocation showed a good quality of the stratification model ( $AUC > 0.8$ ): The cut-off value in IBD was 41% ( $Se = 65.4$ ;  $Sp = 89.1$ ), and in psoriasis it was 23% ( $Se = 85.2$ ;  $Sp = 94.7$ ). The informativity of NF-κB translocation level in lymphocyte populations in children with IBD and psoriasis was shown to correlate with efficacy of anti-TNF therapy. Exacerbation the disease with decreased therapeutic response is characterized by NF-κB activation in lymphocyte populations in the children with IBD and psoriasis.

*Keywords:* children, IBD, psoriasis vulgaris, NF-κB, lymphocytes, Amnis ImageStream

## Введение

Ядерный фактор транскрипции  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) регулирует функции врожденного и адаптивного иммунитета, является основным медиатором воспалительных реакций [6]. Этот фактор транскрипции был открыт в зрелых В-лимфоцитах и в настоящее время обнаружен в различных клетках иммунной системы: Т-лимфоцитах, нейтрофилах, макрофагах, дендритных клетках и др. [5, 6]. NF- $\kappa\text{B}$  влияет на процессы воспаления за счет синтеза провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии, а также регулирует клеточную пролиферацию, апоптоз, морфогенез и дифференцировку [11, 15]. В отсутствие специфических сигналов белки NF- $\kappa\text{B}$  связаны с ингибирующим комплексом (I $\kappa\text{B}$ ) и находятся в цитоплазме в латентном состоянии. Под действием стимулирующего агента происходит высвобождение NF- $\kappa\text{B}$  от I $\kappa\text{B}$  и транслокация его в ядро клетки, где он активирует транскрипцию контролируемых генов [6, 13].

Нарушение регуляции NF- $\kappa\text{B}$  играет важную роль в патогенезе таких иммунозависимых заболеваний, как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), рассеянный склероз, атеросклероз, системная красная волчанка, псориаз и др. [4, 11, 12, 14]. Для лечения аутоиммунных заболеваний используются препараты модулирующие активацию NF- $\kappa\text{B}$ : глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты и антитела, нейтрализующие цитокины и их рецепторы, в частности анти-TNF препараты [5, 6]. Накоплен богатый опыт применения ингибиторов TNF у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, которые блокируют сигнальный путь NF- $\kappa\text{B}$  и, тем самым, снижают активность воспалительного процесса [3, 5, 6, 8]. Однако применение анти-TNF терапии не всегда эффективно: у 30% пациентов с ВЗК и псориазом наблюдается потеря эффекта и не удается достичь стойкой ремиссии заболевания [1, 10]. В связи с этим, мониторинг уровня транслокации NF- $\kappa\text{B}$  (количество активированных клеток) может отражать эффективность иммуносупрессивной терапии при аутоиммунных заболеваниях.

**Цель исследования** — оценить информативность определения фактора транскрипции NF- $\kappa\text{B}$  в различных популяциях лимфоцитов у детей с иммунозависимыми заболеваниями для оценки эффективности анти-TNF терапии.

## Материалы и методы

В исследование включены 124 ребенка с ВЗК и 55 детей с вульгарным псориазом, группу сравнения составили 30 здоровых детей. Возраст детей

составил: ВЗК (группа 1) — Ме 13,4 (10,3-16,1), псориаз (группа 2) — Ме 12,5 (8,3-15,5), группа сравнения (группа 3) — Ме 12,4 (7,4-16,1). Проведенное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Все пациенты были обследованы на фоне поддерживающего курса (более 16 недель) анти-TNF терапии: для ВЗК — препаратами инфликсимабом и адалимумабом, для детей с псориазом — адалимумабом и этанерцептом. Тяжесть заболевания у пациентов с ВЗК оценивали по индексам активности PCDA для болезни Крона и PUCAI для язвенного колита, для пациентов с псориазом — по индексу PASI. Низкая степень активности заболевания соответствовала индексам  $\leq 10$  — ремиссия, значения индексов  $> 10$  — обострение. В состоянии ремиссии было 46 детей с ВЗК и 24 ребенка с псориазом, в состоянии обострения 78 детей с ВЗК и 31 пациент с вульгарным псориазом.

Имунофенотипирование лимфоцитов и оценку уровня транслокации NF- $\kappa\text{B}$  из цитоплазмы в ядро проводили на предварительно выделенных мононуклеарных клетках периферической крови (PBMCs). В работе использовали моноклональные антитела, меченные флуорохромами: CD19-PE, CD4-PE, CD8-PE, CD(16/56)-PE, CD127-PE, CD161-PE, CD3-ECD, CD4-PB, CD25-PE-Cy7 (Beckman Coulter, США). Исследовали следующие популяции клеток: CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> (В-лимфоциты); CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> (NK-клетки); CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> (Т-хелперы); CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (цитотоксические Т-лимфоциты); CD3<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> (Th17-лимфоциты); CD3<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (цитотоксические Th17-лимфоциты — Tc17); CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>high</sup> (активированные Т-хелперы — Thact); CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup> (регуляторные Т-лимфоциты — Treg).

Оценку количества клеток с транслокацией NF- $\kappa\text{B}$  проводили методом проточной цитометрии с визуализацией (Amnis ImageStream<sup>x</sup> Mk II) с применением набора Amnis NF- $\kappa\text{B}$  Translocation Kit (Luminex, США). Визуализацию и запись клеток выполняли при 40-кратном увеличении и низкой скорости потока, анализировали изображения отдельных клеток в хорошем фокусе. Для двойных позитивных клеток — NF- $\kappa\text{B}$ <sup>+</sup>/7-AAD<sup>+</sup> определяли процент клеток с транслокацией NF- $\kappa\text{B}$  в популяциях лимфоцитов (% активированных клеток).

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета Statistica 10.0, описательная статистика показателей представлена в виде: Ме (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>). Для оценки значимости различий между группами использовали

непараметрический критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . ROC-анализ выполняли с использование программы SPSS 16.0.

## Результаты и обсуждение

Проведенный анализ показал, что у пациентов с ВЗК и псориазом в стадии обострения уве-

личен процент клеток с транслокацией NF-κB в популяциях НК-клеток, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, Th17-лимфоцитах, Tc17, Thact и Treg относительно группы сравнения (табл. 1). Количество В-лимфоцитов с транслокацией NF-κB в состоянии обострения заболевания в обеих группах не отличалось от уровня здоровых детей (табл. 1).

**ТАБЛИЦА 1. ПРОЦЕНТ КЛЕТОК С ТРАНЛОКАЦИЕЙ NF-κB В ПОПУЛЯЦИЯХ ЛИМФОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С ВЗК И ПСОРИАЗОМ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ И РЕМИССИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

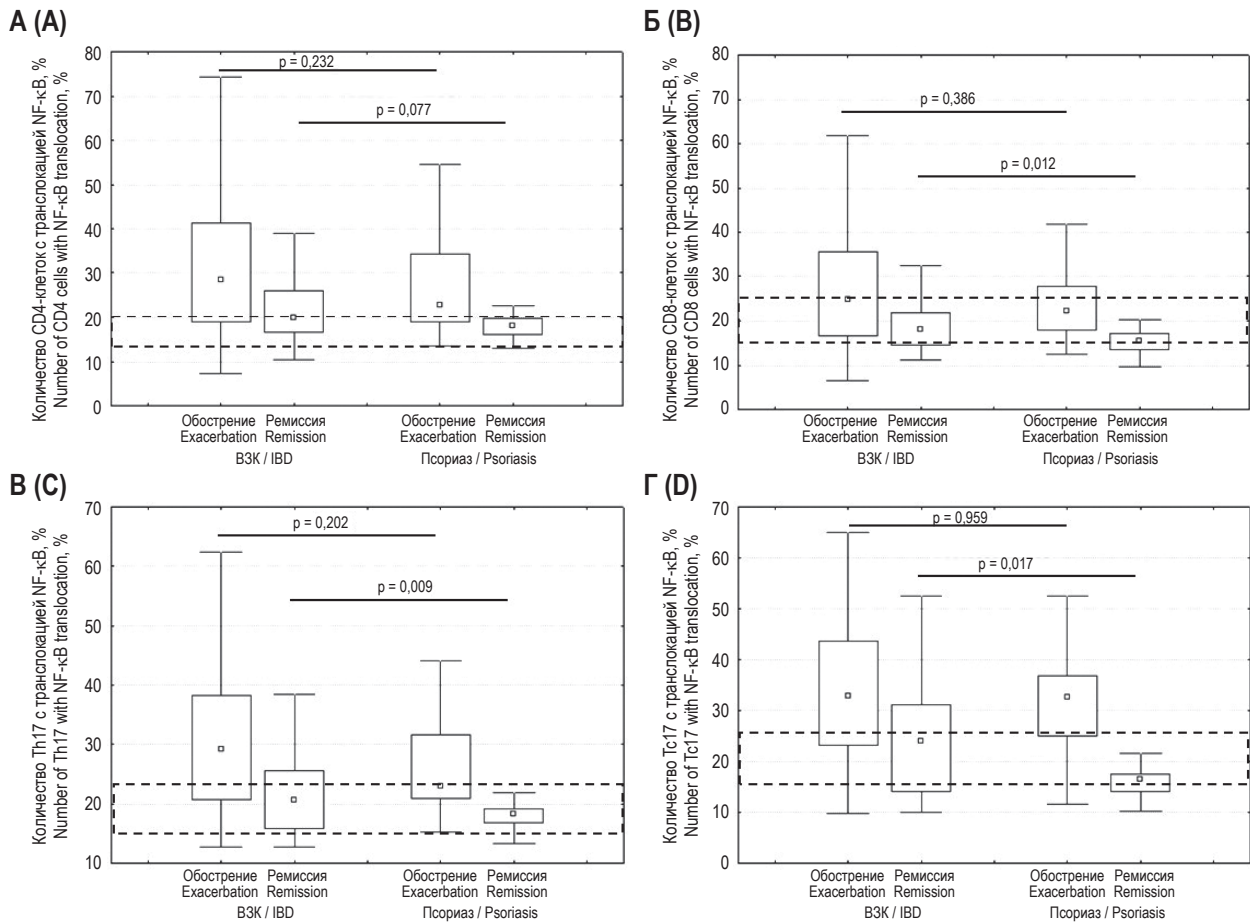
TABLE 1. PERCENTAGE OF CELLS WITH TRANSLOCATION OF NF-κB IN LYMPHOCYTE POPULATIONS IN CHILDREN WITH IBD AND PSORIASIS AT THE STAGE OF EXACERBATION AND REMISSION OF THE DISEASE

Популяция Population	Состояние Condition	ВЗК IBD Группа 1 Group 1	Псориаз Psoriasis Группа 2 Group 2	Группа сравнения Comparison group Группа 3 Group 3	Уровень достоверности Confidence level p
CD19	Обострение Exacerbation	60,3 (45-73)	54,5 (43-74)	58,4 (40-72)	$p_{1,3} = 0,471$ ; $p_{2,3} = 0,994$
	Ремиссия Remission	46,3 (37-57)*	41,1 (36-51)*		$p_{1,3} = 0,068$ ; $p_{2,3} = 0,019$
НК	Обострение Exacerbation	46,2 (34-58)	36,5 (29-48)	29,9 (18-42)	$p_{1,3} = 0,000$ ; $p_{2,3} = 0,007$
	Ремиссия Remission	25,4 (22-35)*	19,1 (17-22)*		$p_{1,3} = 0,489$ ; $p_{2,3} = 0,001$
CD4	Обострение Exacerbation	28,5 (19-41)	22,8 (19-34)	18,4 (14-20)	$p_{1,3} = 0,000$ ; $p_{2,3} = 0,000$
	Ремиссия Remission	19,8 (17-26)*	18,1 (16-20)*		$p_{1,3} = 0,017$ ; $p_{2,3} = 0,473$
CD8	Обострение Exacerbation	24,6 (17-36)	22,6 (18-28)	17,2 (16-24)	$p_{1,3} = 0,001$ ; $p_{2,3} = 0,011$
	Ремиссия Remission	18,0 (14-22)*	15,4 (13-17)*		$p_{1,3} = 0,755$ ; $p_{2,3} = 0,040$
Th17	Обострение Exacerbation	29,3 (21-38)	22,9 (21-32)	19,6 (17-23)	$p_{1,3} = 0,000$ ; $p_{2,3} = 0,001$
	Ремиссия Remission	20,6 (16-26)*	18,3 (14-22)*		$p_{1,3} = 0,067$ ; $p_{2,3} = 0,377$
Tc17	Обострение Exacerbation	32,8 (23-44)	32,6 (25-37)	20,8 (16-26)	$p_{1,3} = 0,000$ ; $p_{2,3} = 0,000$
	Ремиссия Remission	24,0 (14-31)*	16,4 (14-17)*		$p_{1,3} = 0,532$ ; $p_{2,3} = 0,009$
Thact	Обострение Exacerbation	25,9 (18-39)	20,9 (16-31)	15,2 (15-18)	$p_{1,3} = 0,000$ ; $p_{2,3} = 0,004$
	Ремиссия Remission	18,8 (13-27)*	17,6 (14-20)*		$p_{1,3} = 0,102$ ; $p_{2,3} = 0,518$
Treg	Обострение Exacerbation	28,4 (20-43)	29,0 (21-36)	20,3 (16-26)	$p_{1,3} = 0,001$ ; $p_{2,3} = 0,001$
	Ремиссия Remission	23,6 (19-28)**	20,6 (20-25)*		$p_{1,3} = 0,087$ ; $p_{2,3} = 0,518$

Примечание. \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении состояний «обострение-ремиссия» внутри групп.

Note. \*,  $p < 0.01$ ; \*\*,  $p < 0.05$  when comparing “exacerbation-remission” states within groups.



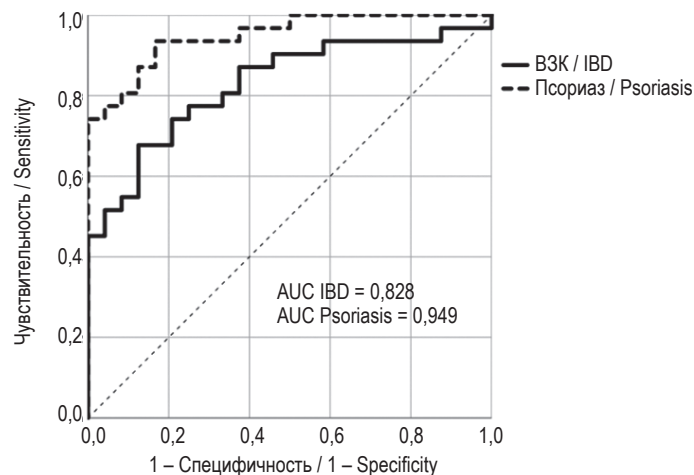


**Рисунок 1. Относительное количество Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, Th17 и Tc17 с транслокацией NF-κB при обострении и ремиссии ВЗК и псориаза у детей**

**Примечание.** Пунктиром выделен диапазон нормы для количества клеток с транслокацией NF-κB. Данные представлены в виде: Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ); разброс без выбросов.

Figure 1. Relative number of T helpers, cytotoxic T lymphocytes, Th17 and Tc17 with NF-κB translocation during exacerbation and remission of IBD and psoriasis in children

Note. The dotted line highlights the norm range for the number of cells with translocation NF-κB. The data is presented in the form: Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ); non-outlier range.



**Рисунок 2. ROC-кривые для разделения состояний «обострение-ремиссия» по количеству НК-клеток с транслокацией NF-κB для детей с ВЗК и псориазом**

Figure 2. ROC curves for the separation of "exacerbation-remission" states by the number of NK cells with NF-κB translocation for children with IBD and psoriasis

У детей с псориазом в состоянии ремиссии на фоне анти-TNF терапии процент клеток с транслокацией NF-κB в популяциях В-лимфоцитов, НК-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитах и Tc17 был достоверно ниже, чем в группе сравнения (табл. 1). Тогда как у пациентов с ВЗК в состоянии ремиссии активность NF-κB не отличалась от группы сравнения во всех популяциях, за исключением Т-хелперов, в которых активность оставалась повышенной (табл. 1).

В состоянии ремиссии заболевания на фоне биологической терапии активность фактора NF-κB была достоверно ниже во всех исследованных популяциях, чем в стадии обострения, как для ВЗК, так и при псориазе (табл. 1).

Хотелось бы отметить, что у детей с ВЗК в состоянии обострения и в ремиссии заболевания наибольшее количество клеток с транслокацией NF-κB в изученных популяциях было выявлено в популяции В-лимфоцитов и в НК-клетках. Активность фактора транскрипции в этих популяциях достоверно превышает активность в Т-хелперах и цитотоксических Т-лимфоцитах ( $p = 0,000$ ). Данный факт согласуется с результатами исследований, полученных при других иммунозависимых патологиях и у здоровых [2, 3].

В состоянии ремиссии заболевания у детей с ВЗК выявлено достоверно более высокий уровень активности NF-κB в популяциях цитотоксических Т-лимфоцитов, Th17 и Tc17, чем в группе детей с псориазом (рис. 1). При сравнении количества клеток с транслокацией NF-κB у пациентов с ВЗК и псориазом в состоянии обострения количество В-лимфоцитов ( $p = 0,44$ ), Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, Th17, Tc17, Thact ( $p = 0,212$ ) и Treg ( $p = 0,849$ ) с транслокацией NF-κB не отличалось, но в группе детей с ВЗК наблюдался больший разброс показателей (рис. 1).

Уровень транслокации NF-κB в популяции НК-клеток был единственным показателем, который отличался у детей с ВЗК и псориазом как в

состоянии обострения (ВЗК – 46,2 (34-58); псориаз – 36,5 (29-48),  $p = 0,041$ ), так и в ремиссии заболевания (ВЗК – 25,4 (22-35); псориаз – 19,1 (17-22),  $p = 0,000$ ).

Проведенный ROC-анализ для состояний обострение-ремиссия по количеству НК-клеток с транслокацией NF-κB для детей с ВЗК и псориазом показал очень хорошее качество разделительной модели (рис. 2). Расчеты показали, что уровень cut-off данного показателя для детей с ВЗК составил 41% (Se = 65,4; Sp = 89,1), для детей с псориазом – 23% (Se = 85,2; Sp = 94,7).

NF-κB один из наиболее изученных факторов транскрипции, впервые идентифицирован в ядре В-лимфоцитов. Этот белок играет ключевую роль в регуляции иммунной системы человека, а его неконтролируемая дисрегуляция связана со многими хроническими заболеваниями, включая рак, аутоиммунные заболевания и воспалительные процессы [9]. В настоящее время разработаны методы количественной оценки уровня транслокации NF-κB в различных популяциях клеток [7]. Проведенное исследование показало информативность определения уровня транслокации NF-κB в популяциях лимфоцитов для детей с ВЗК и псориазом для оценки эффективности терапии блокаторами TNFα. Для состояния обострения характерно повышение активности NF-κB в популяциях Т-хелперов, Th17-лимфоцитах и Treg, которые играют непосредственную роль в развитии воспаления при ВЗК и псориазе [9].

## Заключение

Таким образом, состояние обострения заболевания на фоне анти-TNF терапии (при снижении эффективности терапии) характеризуется активацией фактора транскрипции NF-κB в популяциях лимфоцитов у детей с ВЗК и псориазом. Повышение НК-клеток с транслокацией NF-κB у детей с ВЗК более 41%, а у детей с псориазом более 23% может быть предиктором снижения эффективности анти-TNF терапии.

## Список литературы / References

1. Илларионов А.С., Потапов А.С., Петричук С.В., Фисенко А.П., Радыгина Т.В., Купцова Д.Г., Сурков А.Н., Коноплева Т.Н. Значение мониторинга уровня инфликсимаба и антител к нему в сыворотке крови для оптимизации терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей // Вопросы практической педиатрии, 2021. Т. 16, № 2. С. 14–21. [Illarionov A.S., Potapov A.S., Petrichuk S.V., Fisenko A.P., Radygina T.V., Kuptsova D.G., Surkov A.N., Konopleva T.N. Monitoring of serum levels of infliximab and anti-infliximab antibodies and its role in optimizing therapy of inflammatory bowel disease in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*, 2021, Vol. 16, no. 2, pp. 14-21. (In Russ.)]
2. Комах Ю.А., Борзенко С.А., Радыгина Т.В., Купцова Д.Г., Петричук С.В. Фактор транскрипции NF-κB в прогнозе результата рекератопластики // Офтальмологический журнал, 2021. № 2. С. 16-22. [Komakh Y.A., Borzenok S.A., Radygina T.V., Kuptsova D.G., Petrichuk S.V. Transcription factor NF-κB in the prognosis of outcomes for patients undergoing repeat keratoplasty. *Oftalmologicheskii zhurnal = Journal of Ophthalmology (Ukraine)*, 2021, no. 2, pp. 16-22. (In Russ.)]
3. Купцова Д.Г., Петричук С.В., Мурашкин Н.Н., Курбатова О.В., Радыгина Т.В., Хотко А.А., Иванов Р.А. Активность ядерного фактора транскрипции κB в популяциях лимфоцитов у детей с псориазом // Вест-

ник РГМУ, 2022. № 2. С. 30-38. [Kuptsova D.G., Petrichuk S.V., Murashkin N.N., Kurbatova O.V., Radygina T.V., Khotko A.A., Ivanov R.A. Activity of nuclear factor  $\kappa$ B in lymphocyte populations of children with psoriasis. *Vestnik RGMU = Bulletin of Russian State Medical University*, 2022, no. 2, pp. 28-35. (In Russ.)]

4. Abdallah H.B., Johansen C., Iversen L. Key signaling pathways in psoriasis: recent insights from antipsoriatic therapeutics. *Psoriasis (Auckl.)*, 2021, Vol. 11, pp. 83-97.

5. Andres-Ejarque R., Ale H.B., Grys K., Tosi I., Solanky S., Ainali C., Catak Z., Sreeneebus H., Saklatvala J., Dand N., de Rinaldis E., Chapman A., Nestle F.O., Barnes M.R., Warren R.B., Reynolds N.J., Griffiths C., Barker J.N., Smith C.H., Di Meglio P., PSORT Consortium. Enhanced NF- $\kappa$ B signaling in type-2 dendritic cells at baseline predicts non-response to adalimumab in psoriasis. *Nat. Commun.*, 2021, Vol. 12, no. 4741, pp. 1-16.

6. Barnabei L., Laplantine E., Mbongo W., Rieux-Laucat F., Weil, R. NF- $\kappa$ B: At the borders of autoimmunity and inflammation. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 716469. doi: 10.3389/fimmu.2021.716469.

7. Barteneva N.S., Vorobjev I.A. Imaging flow cytometry methods and protocols. *Methods Mol. Biol.*, 2017, pp. 178-188.

8. Herrington F.D., Carmody R.J., Goodyear C.S. Modulation of NF- $\kappa$ B signaling as a therapeutic target in autoimmunity. *J. Biomol. Screen.*, 2016, Vol. 21, no. 3, pp. 223-242.

9. Kunnumakara A.B., Shabnam B., Girisa S., Harsha C., Banik K., Devi T B., Choudhury R., Sahu H., Parama D., Sailo B.L., Thakur K.K., Gupta S.C., Aggarwal B.B. Inflammation, NF- $\kappa$ B, and chronic diseases: how are they linked? *Crit. Rev. Immunol.*, 2020, Vol. 40, no. 1, pp. 1-39.

10. Liao M.M., Oon H.H. Therapeutic drug monitoring of biologics in psoriasis. *Biologics*, 2019, Vol. 13, pp. 127-132.

11. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.C. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2017, Vol. 2, 17023. doi: 10.1038/sigtrans.2017.23.

12. McDaniel D.K., Eden K., Ringel V.M., Allen I.C. Emerging roles for noncanonical NF- $\kappa$ B signaling in the modulation of inflammatory bowel disease pathobiology. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2016, Vol. 22, no. 9, pp. 2265-2279.

13. Uttarkar S., Brembilla N.C., Boehncke W. H. Regulatory cells in the skin: Pathophysiologic role and potential targets for anti-inflammatory therapies. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, Vol. 143, no. 4, pp. 1302-1310.

14. Zhang Q., Lenardo M.J., Baltimore D. 30 Years of NF- $\kappa$ B: A blossoming of relevance to human pathobiology. *Cell*, 2017, Vol. 168, no. 1-2, pp. 1-40.

15. Zaidi D., Wine, E. Regulation of nuclear factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of activated B Cells (NF- $\kappa$ B) in inflammatory bowel diseases. *Front. Pediatr.*, 2018, Vol. 6, 317. doi: 10.3389/fped.2018.00317

#### Авторы:

**Петричук С.В.** — д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Радыгина Т.В.** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Купцова Д.Г.** — младший научный сотрудник, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Курбатова О.В.** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Семикина Е.Л.** — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, руководитель лабораторного отдела ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

#### Authors:

**Petrichuk S.V.**, PhD, MD (Biology), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Radygina T.V.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Kuptsova D.G.**, Junior Research Associate, Clinical Laboratory Doctor, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Kurbatova O.V.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Semikina E.L.**, PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, Head, Laboratory Department, National Medical Research Center of Children's Health; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Мурашкин Н.Н.** — д.м.н., заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Потапов А.С.** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии, заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Фисенко А.П.** — д.м.н., профессор, директор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Murashkin N.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Research Institute of Pediatric Dermatology, Dermatology Department with a Laser Surgery unit, Head, Laboratory of Children's Skin Pathology, National Medical Research Center for Children's Health; Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy, Department of Presidential Affairs; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Potapov A.S.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Research in Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Head, Gastroenterology Department with Hepatology Group, National Medical Research Center of Children's Health; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Fisenko A.P.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Поступила 15.07.2022  
Отправлена на доработку 21.07.2022  
Принята к печати 28.07.2022

Received 15.07.2022  
Revision received 21.07.2022  
Accepted 28.07.2022