

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

УДК 615.036.8;616.34-002.2;616.832-004.2.616.517

Радыгина Т.В.¹, Петричук С.В.¹, Купцова Д.Г.¹, Курбатова О.В.¹, Фисенко А.П.¹, Абдуллаева Л.М.¹,
Фрейдлин Е.В.¹, Потапов А.С.^{1,2}, Мурашкин Н.Н.^{1,2,3}, Кузенкова Л.М.^{1,2}, Семикина Е.Л.^{1,2}

Содержание Т-клеток памяти у детей с иммунозависимыми заболеваниями при разной эффективности биологической терапии

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия;

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента, 121359, Москва, Россия

Резюме

Введение. Иммунная память — инструмент адаптивной иммунной системы, позволяющий отвечать быстро и эффективно на повторный контакт с антигеном. Показана роль популяций клеток памяти в рецидивировании и прогрессировании иммунозависимых болезней.

Цель работы: определить динамику содержания популяций Т-клеток памяти в зависимости от эффективности биологической терапии (БТ) у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), рассеянным склерозом (РС) и псориазом (ПС).

Материалы и методы. Обследовано 450 детей с иммунозависимыми заболеваниями в разные периоды введения биологических препаратов: ВЗК — 162 ребёнка (инфликсимаб/адалimumаб), РС — 116 детей (интерферон-β1α), ПС — 172 ребёнка (адалimumаб). Эффективность БТ оценивали с помощью клинических индексов активности и функциональных методов. Иммунофенотипирование лимфоцитов проведено методом проточной цитометрии с определением популяций CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток памяти: центральной, эффекторной, терминально-дифференцированной. Статистическая обработка данных проведена с использованием U-критерия Манна-Уитни, корреляционного анализа Спирмена, выполнен ROC-анализ в раздельной модели состояний «эффективность—неэффективность».

Результаты. При всех формах патологии установлены изменения содержания Т-клеток памяти в зависимости от активности воспаления. У больных ВЗК и ПС при увеличении индексов активности болезни выявлено уменьшение уровней CD4⁺-Т-клеток наивных (TNAIVE) и увеличение клеток центральной памяти. У больных РС при наличии активных очагов на МРТ отмечено снижение процента наивных CD8⁺-Т-клеток (TcytNAIVE) и увеличение популяции CD8⁺-Т-клеток эффекторной памяти. Содержание популяций TNAIVE с возрастом уменьшалось, а Т-клеток памяти — увеличивалось у больных при всех обследованных формах патологии. У больных с эффективностью БТ выявлено высокое содержание популяций TNAIVE и низкое содержание центральных Т-клеток памяти по сравнению с уровнями у больных с недостаточной эффективностью БТ. Для больных ВЗК, РС и ПС определены пороговые значения, позволяющие прогнозировать эффективность БТ. Увеличение уровней TNAIVE и TcytNAIVE позволяет прогнозировать наличие эффекта БТ, повышение уровней клеток центральной памяти, CD4⁺-клеток эффекторной памяти и CD8⁺-Т-клеток терминально-дифференцированной памяти позволяет прогнозировать отсутствие или недостаточный эффект БТ.

Заключение. Активность воспалительного процесса отражается на дифференцировке популяций CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток памяти. При эффективности БТ увеличивается количество наивных Т-клеток при снижении числа клеток центральной и эффекторной памяти у больных иммунозависимыми заболеваниями независимо от формы патологии и применяемого препарата. Пороговые значения для популяций Т-клеток памяти позволяют прогнозировать эффективность БТ.

Ключевые слова: дети; Т-клетки памяти; воспалительные заболевания кишечника; псориаз; рассеянный склероз; блокаторы фактора некроза опухоли; интерферон-β1α; эффективность биологической терапии

Для цитирования: Радыгина Т.В., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Курбатова О.В., Фисенко А.П., Абдуллаева Л.М., Фрейдлин Е.В., Потапов А.С., Мурашкин Н.Н., Кузенкова Л.М., Семикина Е.Л. Содержание Т-клеток памяти у детей с иммунозависимыми заболеваниями при разной эффективности биологической терапии. *Российский педиатрический журнал*. 2025; 28(1): 23–32. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2025-28-1-23-32> <https://elibrary.ru/tcnxvr>

Для корреспонденции: Радыгина Татьяна Вячеславовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, врач клинко-диагностической лаб. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, radigina.tv@nczd.ru

Участие авторов: Радыгина Т.В., Петричук С.В. — концепция и дизайн исследования; Радыгина Т.В., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Курбатова О.В., Потапов А.С., Мурашкин Н.Н., Абдуллаева Л.М., Фрейдлин Е.В., Кузенкова Л.М. — сбор и обработка материала; Радыгина Т.В. — написание текста; Фисенко А.П., Семикина Е.Л. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания Минздрава России, № 119013090093-2, 122040800220-9.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.12.2024
Принята к печати 30.01.2025
Опубликована 28.02.2025

Tatiana V. Radygina¹, Svetlana V. Petrichuk¹, Darya G. Kuptsova¹, Olga V. Kurbatova¹, Andrey P. Fisenko¹,
Luizat M. Abdullaeva¹, Ekaterina V. Freydlin¹, Aleksandr S. Potapov^{1,2}, Nikolay N. Murashkin^{1,2,3},
Ludmila M. Kuzenkova^{1,2}, Elena L. Semikina^{1,2}

The content of memory T-cells in children with immune-mediated inflammatory disease with varying effectiveness of biological therapy

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation;

³Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, 121359, Russian Federation

Summary

Introduction. Immune memory is a tool of the adaptive immune system that allows it responding quickly and effectively to repeated contact with an antigen. The role of memory cell populations in the recurrence and progression of immune-dependent diseases is shown.

Aim. To determine the trend in memory T-cell populations depending on the effectiveness of biological therapy (BT) in children with inflammatory bowel disease (IBD), multiple sclerosis (MS) and psoriasis (PS).

Materials and methods. Four hundred fifty children with immunosuppressive diseases (ISD) were examined during different periods of administration of biological drugs: IBD — 162 children (infliximab /adalimumab), MS — 116 children (interferon $\beta 1\alpha$ — IFN $\beta 1\alpha$), PS — 172 children (adalimumab). The effectiveness of BT was assessed using clinical activity indices and functional methods. Lymphocyte immunophenotyping was performed by flow cytometry to determine populations of CD4⁺ and CD8⁺ memory T-cell: central (TCM), effector (TEM), and terminally differentiated (TEMRA). Statistical data processing was carried out in the Statistica 16.0 program, using the Mann–Whitney U-test, Spearman correlation analysis ($p < 0.05$). In the SPSS version 25 software, ROC analysis was performed in the efficiency–inefficiency separation model.

Results. In all forms of pathology, changes in the content of memory T-cells have been established depending on the activity of inflammation. In IBD and PS patients, with an increase in the indices of disease activity, a decrease in the levels of CD4⁺ naive T-cells (TNAIVE) and an increase of TCM were detected. In MS patients with active foci, an MRI scan showed a decrease in the percentage of naive CD8⁺ T-cells (TcytNAIVE) and an increase in the population of CD8⁺ TEM. The content of TNAIVE populations decreased with age, and memory T-cells increased in patients with all the studied forms of pathology. In patients with BT efficacy, a high content of TNAIVE populations and a low content of TCM were found compared with the levels in patients with insufficient BT efficacy. Thresholds have been determined for IBD, MS, and PS patients, which make it possible to predict the effectiveness of BT. An increase in the levels of TNAIVE and TcytNAIVE makes it possible to predict the presence of a BT effect, an increase in the levels of TCM, CD4⁺ TEM, and CD8⁺ TEMRA make it possible to predict the absence or insufficient effect of BT.

Conclusion. The activity of the inflammatory process is reflected in the differentiation of populations of CD4⁺ and CD8⁺ memory T cells. With the effectiveness of BT, the number of TNAIVE increases with a decrease in the number of TCM and TEM in patients with immune-dependent diseases, regardless of the form of pathology and the drug used. Threshold values for memory T-cells populations make it possible to predict the effectiveness of BT.

Keywords: children; memory T-cells; inflammatory bowel diseases; psoriasis; multiple sclerosis; TNF blockers; interferon $\beta 1\alpha$; efficacy biological therapy

For citation: Radygina T.V., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Kurbatova O.V., Fisenko A.P., Abdullaeva L.M., Freydlin E.V., Potapov A.S., Murashkin N.N., Kuzenkova L.M., Semikina E.L. The content of memory T-cells in children with immune-mediated inflammatory disease with varying effectiveness of biological therapy. *Rossiyskiy Pediatricheskiy zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2025; 28(1): 23–32. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2025-28-1-23-32> <https://elibrary.ru/tenxvr>

For correspondence: Tatiana V. Radygina, Ph.D., senior researcher, Laboratory of experimental immunology and virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, radigina.tv@nczd.ru

Contribution: Radygina T.V., Petrichuk S.V. — research concept and design of the study; Radygina T.V., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Kurbatova O.V., Potapov A.S., Murashkin N.N., Abdullaeva L.M., Freydlin E.V., Kuzenkova L.M. — collection and processing of material; Radygina T.V. — writing the text; Fisenko A.P., Semikina E.L. — editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Radygina T.V., <https://orcid.org/0000-0003-4704-6885>

Petrichuk S.V., <https://orcid.org/0000-0003-0896-6996>

Kuptsova D.G., <https://orcid.org/0000-0001-7771-3314>

Kurbatova O.V., <https://orcid.org/0000-0002-9213-5281>

Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>

Abdullaeva L.M., <https://orcid.org/0000-0003-1574-2050>

Freydlin E.V., <https://orcid.org/0000-0002-5645-5181>

Potapov A.S., <https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>

Murashkin N.N., <https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Kuzenkova L.M., <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

Semikina E.L., <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: December 17, 2024

Accepted: January 30, 2025

Published: February 28, 2025

Введение

Распространённость иммунозависимых заболеваний (ИЗЗ) растёт во всём мире [1]. Уже несколько десятилетий успешно применяются различные биологические препараты для лечения больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), псориазом (ПС) и рассеянным склерозом (РС) [2–4]. Однако определённая часть больных не отвечает на биологическую терапию, а у ряда пациентов эффективность терапии со временем снижается [5–7]. Это определяет необходимость поиска новых подходов и мишеней для достижения долгосрочной ремиссии при ИЗЗ.

В последние годы показана роль клеток памяти в патогенезе различных форм патологии [8, 9]. Иммунная память является способностью адаптивного иммунитета, обеспечивающей быстрый и эффективный ответ Т-клеток при повторном контакте с антигеном. Баланс между популяциями Т-клеток памяти и регуляторными субпопуляциями имеет ключевое значение при различных патофизиологических состояниях, таких как вакцинация, инфекции, рак и аутоиммунные процессы [8, 9]. У взрослых больных с ИЗЗ дисбаланс популяций Т-клеток памяти способствует рецидивированию патологии [10]. Выделяют 3 основные популяции Т-клеток памяти, характеризующиеся экспрессией поверхностных маркеров: центральные (TCM — CD45R0⁺CCR7⁺), эффекторные (TEM — CD45R0⁺CCR7⁻), терминально-дифференцированные (TEMRA — CD45R0⁺CCR7⁻) [11]. Клетки центральной памяти циркулируют во вторичных лимфоидных тканях и, по сравнению с клетками эффекторной памяти, обладают большей пролиферативной способностью, а также являются более долгоживущими. Т-клетки ЕМ циркулируют в периферических нелимфоидных тканях, обеспечивая немедленные эффекторные функции и продуцируя больше цитокинов, чем Т-клетки СМ [12].

Перспективным направлением является определение возможностей терапевтического воздействия на поверхностные рецепторы Т-клеток памяти. Например, препарат алефацепт блокирует маркер CD2 на Т-клетках па-

мяти и приводит к истощению Т-клеток ЕМ у больных ПС [12]. Влияние биологических препаратов на содержание Т-клеток памяти у больных с ИЗЗ описано лишь в единичных публикациях [13]. В связи с этим **цель** работы состояла в определении динамики содержания популяций Т-клеток памяти в зависимости от эффективности биологической терапии у детей с ВЗК, РС и ПС.

Материалы и методы

Обследовано 450 детей с ИЗЗ в разные периоды введения биологических препаратов (до, после индукционного курса, через 52 нед после начала терапии). Все больные были распределены на группы в зависимости от эффективности терапии: 1-ю группу составили пациенты с недостаточной эффективностью генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), 2-ю группу — больные с эффективностью ГИБП (**табл. 1**).

Эффективность ГИБП у больных оценивали с помощью индексов активности и функциональных методов: для ВЗК — педиатрические индексы активности (Pediatric Crohn's Disease Activity Index — PCDAI, Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index — PUCAI) и данные эндоскопического обследования; для больных РС активность течения болезни определяли по наличию очагов демиелинизации при МРТ головного и спинного мозга; для больных с вульгарным ПС — индекс Psoriasis Area Severity Index (PASI) и его динамика к году терапии, терапию считали эффективной при достижении PASI = 75.

Образцы венозной крови у всех больных были взяты натощак в вакуумные пробирки с антикоагулянтом K₂-ЭДТА. Иммунофенотипирование лимфоцитов крови осуществляли на проточном цитометре «Novocyte» («ACEA Biosciences») с использованием моноклональных антител, конъюгированных с различными флюорохромами: CD4, CD8 — FITC («Beckman Coulter»); CD45R0 — PE, CD197 — APC, CD3 — PerCP («Sony Biotechnology»). Методом пошагового гейтирования выделяли следующие популяции Т-клеток памяти: наивные хелперы CD4⁺-Т-клетки

Таблица 1 / Table 1

Клинико-anamnestические данные обследованных больных
Clinical and anamnesic data of the examined patients

Диагноз Diagnosis		ВЗК IBD	РС MS	ПС PS
Число больных Number of patients		162	116	172
1-я группа Group 1	число больных number of patients	72	46	76
	возраст age	15,94 (15,1–14,9)	15,46 (15,2–16,5)	14,6 (11,7–17,1)
2-я группа Group 2	число больных number of patients	90	70	96
	возраст age	14,85 (12,7–16,9)	15,8 (15,0–16,7)	13,5 (10,7–14,7)
Длительность заболевания, лет Duration of disease, years		3,8 (2,6–5,7)	5 (3,0–8,0)	1,7 (0,9–3,4)
ГИБП Genetically engineered biological drugs (GEBD)		Инфликсимаб/Адалимуаб Infliximab/Adalimumab	Адалимуаб Adalimumab	Интерферон-β1α Interferon β1α

(TNAIVE) — $CD3^+CD4^+CD45R0^-CD197(CCR7)^+$; центральные $CD4^+$ -Т-клетки памяти (TCM) — $CD3^+CD4^+CD45R0^+CD197(CCR7)^+$; эффекторные $CD4^+$ -Т-клетки памяти (TEM) — $CD3^+CD4^+CD45R0^+CD197(CCR7)^-$; терминально-дифференцированные $CD4^+$ -Т-клетки памяти (TEMRA) — $CD3^+CD4^+CD45R0^+CD197(CCR7)^-$; наивные $CD8^+$ -Т-клетки памяти (TcytNAIVE) — $CD3^+CD8^+CD45R0^-CD197(CCR7)^+$; центральные $CD8^+$ -Т-клетки памяти (TcytCM) — $CD3^+CD8^+CD45R0^+CD197(CCR7)^+$; эффекторные $CD8^+$ -Т-клетки памяти (TcytEM) — $CD3^+CD8^+CD45R0^+CD197(CCR7)^-$; терминально-дифференцированные $CD8^+$ -Т-клетки памяти (TcytEMRA) — $CD3^+CD8^+CD45R0^-CD197(CCR7)^-$. Оценивали относительное содержание популяций Т-клеток памяти (в процентах).

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы «Statistica v. 16.0» («StatSoft Inc.»). Количественные признаки представлены как медиана (Me), нижний и верхний квартили [Q_1 – Q_3]. Значимость различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для выявления информативности показателей проведён ROC-анализ популяций Т-клеток памяти в раздельной модели состояний «эффективность–неэффективность» с определением площади под кривой (AUC), коэффициентов чувствительности (Se), специфичности (Sp) и пороговых значений с помощью программы «SPSS v. 25». Для выявления зависимости популяций Т-клеток памяти от возраста, продолжительности заболевания, длительности терапии был проведён корреляционный анализ Спирмена. Протокол и дизайн исследования были одобрены независимым локальным этическим комитетом. Родители больных детей дали письменное добровольное информированное согласие на участие в работе.

Результаты

У больных ВЗК индекс активности заболевания PCDAI (для пациентов с болезнью Крона) изменялся от 0 до 60 баллов, а индекс PUCAI (для больных язвенным колитом) — от 0 до 80 баллов. У больных ВЗК в состоянии обострения болезни (PCDAI/PUCAI > 10) по сравнению с больными в ремиссии заболевания (PCDAI/PUCAI ≤ 10) выявлены более низкие значения относительного содержания популяции TNAIVE (53,0% (38,8–62,0) против 66,0% (57,0–68,0); $p < 0,001$) и более высокие значения содержания популяций TEM (19,3% (14,8–26,2) против 15,0% (10,1–19,0); $p < 0,001$) и TCM (23,9% (19,2–31,8) против 16,9% (15,3–22,8); $p < 0,001$).

У больных РС с наличием активных очагов демиелинизации (обострение) относительное содержание популяции TcytNAIVE было снижено (46,9% (38,2–52,8), а уровень TcytEM повышен (27,8% (21,2–30,5) против 55,0% (49,7–60,8); $p = 0,002$) и 23,7% (19,9–26,7); $p = 0,023$) по сравнению с больными без активных очагов.

У больных ПС индекс PASI изменялся от 0 до 70 баллов. При обострении ПС (PASI > 10) по сравнению с больными в ремиссии заболевания (PASI ≤ 10), как и у больных ВЗК, наблюдались более низкие значения TNAIVE (58,8 (51,3–66,2) против 60,5 (55,9–65,6); $p = 0,04$) и более высокие значения популяции TCM (23,9 (19,2–31,8) против 20,3 (17,9–22,4); $p < 0,001$).

Сравнительная оценка больных ВЗК с недостаточной эффективностью ГИБП и с эффективностью ГИБП показала, что до назначения терапии относительное содержание TEM у больных 1-й группы было значимо выше, чем у больных 2-й группы (табл. 2).

По окончании индукционного курса у больных с эффективностью терапии содержание популяции TNAIVE было значительно увеличено, а содержание популяции TCM существенно снижено по сравнению с больными с недостаточной эффективностью ГИБП. К году терапии ГИБП у больных 2-й группы сохранялся более высокий уровень TNAIVE при низком содержании популяций TEM и TEMRA.

Оценка $CD8^+$ -Т-клеток памяти у больных ВЗК показала достоверно более высокий TcytNAIVE во 2-й группе до назначения ГИБП и после окончания индукционного курса. Как и для $CD4^+$ -СМ, после окончания индукционного курса относительное содержание TcytCM, TcytEM и популяции TcytEMRA у больных 2-й группы было достоверно снижено по сравнению с больными 1-й группы. К году лечения у больных с эффективностью терапии содержание популяции TcytEM было значительно снижено по сравнению с больными с недостаточно эффективным лечением (табл. 2).

Анализ изменений у больных РС показал, что в группе больных с эффективной терапией выявлено более низкое содержание TEM и TEMRA относительно больных с недостаточной эффективностью к концу индукционного курса (табл. 2). У больных РС до назначения ГИБП во 2-й группе наблюдалось более высокое содержание популяции TcytNAIVE по сравнению с 1-й группой. Относительное содержание популяций TcytCM, TcytEM было значимо ниже у больных с хорошим эффектом лечения. Также наблюдалось достоверно более низкое содержание TcytEMRA у больных с эффективностью ГИБП после индукционного курса (табл. 2).

Анализ изменений у больных ПС выявил более высокое относительное содержание TNAIVE у больных с эффективностью ГИБП и более низкое содержание популяций TEM, TEMRA в группе больных с недостаточной эффективностью во все периоды наблюдения. Кроме того, у больных с эффективной терапией установлены более низкие значения TCM относительно 1-й группы к концу индукционного курса (табл. 2).

Больные ПС с разной эффективностью ГИБП по содержанию популяций $CD8^+$ -Т-клеток памяти значительно различались только для популяций TcytNAIVE и TcytEM. Содержание популяции TcytNAIVE было значительно повышено у больных 2-й группы к концу индукционного курса, а популяции TcytEM снижены относительно больных 1-й группы в период до назначения ГИБП и после индукционного курса (табл. 2).

Соотношения между субпопуляциями клеток памяти в составе $CD4^+$ - и $CD8^+$ - лимфоцитов во всех группах больных не зависело от эффекта ГИБП (рис. 1).

При указанных выше формах патологии у всех больных выявлено наибольшее содержание популяций TNAIVE и TcytNAIVE. Относительное содержание TCM значимо превышало TcytCM, а содержание популяции TEMRA было меньше по сравнению с популяцией TcytEMRA у больных ВЗК, РС и ПС независимо от эффекта биологической терапии.

Таблица 2 / Table 2

Динамика относительного содержания Т-клеток памяти у больных с ИЗЗ с разной эффективностью ГИБП
Trend in the relative content of memory T cells in patients with immune-dependent diseases (IDD) with different GEBD efficacy

Популяции Population	Период Period	ВЗК Inflammatory bowel disease (IBD)		РС Multiple sclerosis (MS)		ПС Psoriasis (PS)	
		1-я группа group 1	2-я группа group 2	1-я группа group 1	2-я группа group 2	1-я группа group 1	2-я группа group 2
TNAIVE, % CD4	До Before	44,3 (36–59)	53,5 (47–59)	61,9 (51–70)	63,2 (42–65)	49,7 (46–61)	64,1 (60–73)**
	Индукция Induction	50,5 (29–58)	62,7 (57–66)**	44,9 (32–58)	55,8 (53–56)	50,1 (45–59)	68,2 (59–74)**
	52 нед 52 week	47,0 (35–50)	58,4 (49–68)*	54,0 (34–66)	53,4 (49–57)	52,3 (52–53)	62,9 (56–68)**
	До Before	25,9 (18–29)	30,2 (23–36)	21,2 (16–28)	17,9 (15–31)	23,5 (18–29)	19,1 (16–23)
TCM, % CD4	Индукция Induction	34,3 (25–48)	18,9 (15–22)**	27,2 (18–37)	25,0 (23–29)	26,3 (23–29)	19,0 (18–23)**
	52 нед 52 week	20,1 (19–24)	24,3 (15–32)	28,2 (21–29)	24,9 (21–27)	21,4 (20–22)	20,3 (17–24)
	До Before	26,7 (18–32)	14,0 (13–16)*	14,6 (11–23)	18,9 (14–20)	19,3 (15–25)	11,5 (7,2–12,7)*
	Индукция Induction	17,5 (12–22)	15,4 (13–20)	23,9 (22–30)	16,2 (14–19)**	17,6 (10–20)	10,2 (7,5–14,1)**
TEM, % CD4	52 нед 52 week	28,9 (23–41)	15,6 (15–19)**	14,1 (14–25)	19,1 (17–26)	18,5 (14–19)	11,1 (9,1–15,9)**
	До Before	2,2 (1,1–3,7)	1,4 (1,1–1,7)	0,88 (0,6–1,7)	1,1 (0,8–2,1)	4,2 (3,5–7,5)	2,3 (1,5–3,7)*
	Индукция Induction	1,1 (0,6–2,5)	1,5 (0,9–2,1)	1,9 (1,5–2,8)	1,7 (0,7–1,8)*	3,9 (2,8–4,3)	2,5 (1,7–4,9)*
	52 нед 52 weeks	2,7 (1,9–6,1)	1,8 (0,7–1,9)*	3,0 (1,3–3,5)	1,3 (0,6–3,1)	8,9 (4,7–10,7)	2,8 (1,7–5,1)**
TEMRA, % CD4	До Before	34,1 (29–40)	42,5 (41–45)*	49,1 (37–54)	65,2 (54–75)**	52,1 (39–59)	51,6 (44–67)
	Индукция Induction	42,1 (39–48)	62,0 (54–70)**	36,8 (33–44)	55,0 (49–60)**	46,1 (39–54)	60,7 (41–70)*
	52 нед 52 weeks	33,5 (24–60)	57,8 (52–59)	41,9 (34–45)	51,9 (50–56)	61,5 (22–63)	52,4 (43–58)
	До Before	4,8 (2,9–7,9)	6,7 (4,1–8,3)	7,2 (4,6–10,2)	3,7 (3,4–5,6)*	3,2 (2,3–4,5)	3,6 (2,6–3,8)
TcytNAIVE, % CD8	Индукция Induction	5,8 (4,3–9,6)	3,2 (2,5–6,5)**	7,7 (4,6–10,4)	5,2 (5,1–8,8)	4,9 (0,8–6,7)	3,4 (2,9–3,5)
	52 нед 52 weeks	3,9 (2,5–5,1)	5,3 (2,8–6,5)	3,6 (3,5–4,4)	5,1 (3,2–6,4)	5,0 (1,2–9,8)	2,3 (1,6–3,0)
	До Before	31,9 (22–35)	26,5 (18–36)	29,3 (24–32)	20,6 (15–23)*	24,6 (21–31)	19,5 (11–22)*
	Индукция Induction	23,6 (18–28)	13,3 (10–22)**	27,3 (26–30)	20,7 (20–31)	24,4 (22–27)	17,1 (12–22)*
TcytCM, % CD8	52 нед 52 weeks	21,6 (16–40)	16,9 (15–20)*	29,1 (28–34)	26,3 (21–28)	13,1 (12–33)	22,2 (20–28)
	До Before	25,3 (18–32)	23,5 (13–33)	17,1 (12–27)	9,7 (5,1–24,6)	18,2 (15–28)	21,5 (13–28)
	Индукция Induction	20,7 (16–26)	16,8 (9–17)**	32,8 (25–40)	16,7 (12–22)**	27,6 (19–37)	19,3 (15–27)
	52 нед 52 weeks	19,5 (15–52)	24,9 (16–26)	24,6 (18–35)	6,9 (13–34)	20,3 (15–44)	24,0 (17–29)
TcytEM, % CD8	До Before	25,3 (18–32)	23,5 (13–33)	17,1 (12–27)	9,7 (5,1–24,6)	18,2 (15–28)	21,5 (13–28)
	Индукция Induction	20,7 (16–26)	16,8 (9–17)**	32,8 (25–40)	16,7 (12–22)**	27,6 (19–37)	19,3 (15–27)
	52 нед 52 weeks	19,5 (15–52)	24,9 (16–26)	24,6 (18–35)	6,9 (13–34)	20,3 (15–44)	24,0 (17–29)
	До Before	25,3 (18–32)	23,5 (13–33)	17,1 (12–27)	9,7 (5,1–24,6)	18,2 (15–28)	21,5 (13–28)
TcytEMRA, % CD8	Индукция Induction	20,7 (16–26)	16,8 (9–17)**	32,8 (25–40)	16,7 (12–22)**	27,6 (19–37)	19,3 (15–27)
	52 нед 52 weeks	19,5 (15–52)	24,9 (16–26)	24,6 (18–35)	6,9 (13–34)	20,3 (15–44)	24,0 (17–29)

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ между группами.

Note. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ between groups.

ROC-анализ позволил определить информативные популяции Т-клеток памяти для прогнозирования эффективности ГИБП у больных с ИЗЗ. У больных ВЗК и РС в период поддерживающего курса ГИБП установлено отличное и очень хорошее качество разделительной модели «эффективность–неэффективность» для популяций: ВЗК — TNAIVE, TCM, TcytNAIVE, TcytEMRA;

РС — TEM, TcytNAIVE, TcytEMRA (табл. 3). Для больных ПС получено очень хорошее и хорошее качество разделительной модели для популяций TNAIVE, TCM, TEM (табл. 3).

Определены пороговые значения для относительного содержания популяций CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток памяти, позволяющие прогнозировать ответ на терапию ГИБП.

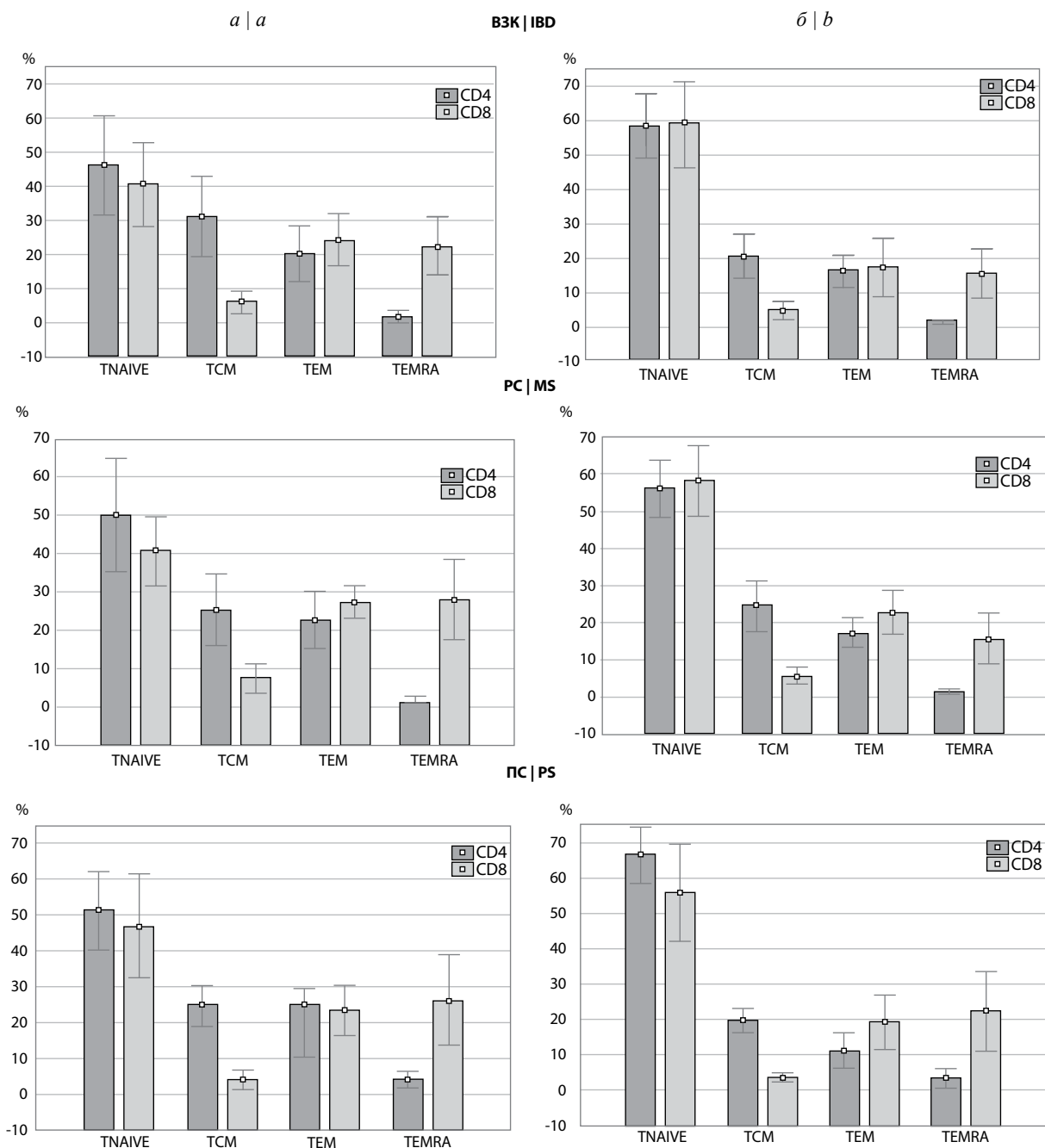


Рис. 1. Популяции CD4⁺-Т-клеток памяти и CD8⁺-Т-клеток памяти у больных с ИЗЗ с разной эффективностью ГИБП.

a — группы с неэффективностью терапии; *b* — группы с эффективностью терапии. **p* < 0,05 между популяциями CD4⁺- и CD8⁺-клеток памяти.

Fig. 1. Populations of memory CD4⁺ T-cells and memory CD8⁺ T-cells in patients with immune dependent diseases (IDD) with different effectiveness of biological therapy (BT).

a — groups with ineffective therapy; *b* — groups with the effectiveness of therapy. * — significance of differences between populations of CD4⁺ and CD8⁺ memory cells in groups with *p* < 0.05.

У больных ВЗК при значениях TNAIVE, TcytNAIVE выше уровня cut-off и значениях TCM, TcytEMRA ниже уровня cut-off можно ожидать хороший эффект применения ГИБП (IFX/ADA). У больных PC при значении TcytNAIVE выше уровня cut-off и при значениях TEM, TcytEMRA ниже уровня cut-off также можно прогнозировать хороший эффект терапии интерфероном-β1α. У больных PC при значении TNAIVE выше уровня cut-off и при значениях TEM и TCM ниже cut-off можно предполагать достаточный эффект от применения

блокаторов TNF. ROC-кривые по популяциям Т-клеток памяти у больных ВЗК, PC и PS представлены на **рис. 2**.

Мы проанализировали зависимость содержания CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток памяти у детей с ИЗЗ от возраста, а также от продолжительности заболевания и длительности терапии, т. к. известно о возрастной динамике содержания Т-клеток памяти у здоровых детей (**табл. 4**).

Самые выраженные возрастные корреляции выявлены для TNAIVE (обратная зависимость) и TCM (прямая зависимость) при всех формах изученной патологии.

Таблица 3 / Table 3

Показатели ROC-анализа для популяций Т-клеток памяти у пациентов с ИЗЗ в прогнозе эффективности биологической терапии
ROC analysis indicators for memory cell populations in IDD patients in predicting the effectiveness of BT

Популяции Populations	TNAIVE, %	TCM, %	TEM, %	TcytNAIVE, %	TcytEMRA, %
ВЗК IBD					
AUC*	0,807 (0,719–0,895)	0,915 (0,851–0,980)	—	0,873 (0,793–0,952)	0,811 (0,707–0,915)
Cut-off, % (Se, %; Sp, %)	58,1 70,4; 83,3	23,2 86,1; 85,2	—	53,1 81,5; 80,6	17,1 72,2; 70,4
РС MS					
AUC*	—	—	0,909 (0,829–0,989)	0,903 (0,824–0,982)	0,890 (0,805–0,975)
Cut-off, % (Se, %; Sp, %)	—	—	19,5 83,3; 83,3	42,4 93,3; 75,0	21,5 75,0; 76,7
ПС PS					
AUC*	0,860 (0,772–0,948)	0,765 (0,644–0,886)	0,819 (0,724–0,914)	—	—
Cut-off, % (Se, %; Sp, %)	58,9 84,8; 77,4	22,2 77,4; 67,7	12,9 74,2; 73,9	—	—

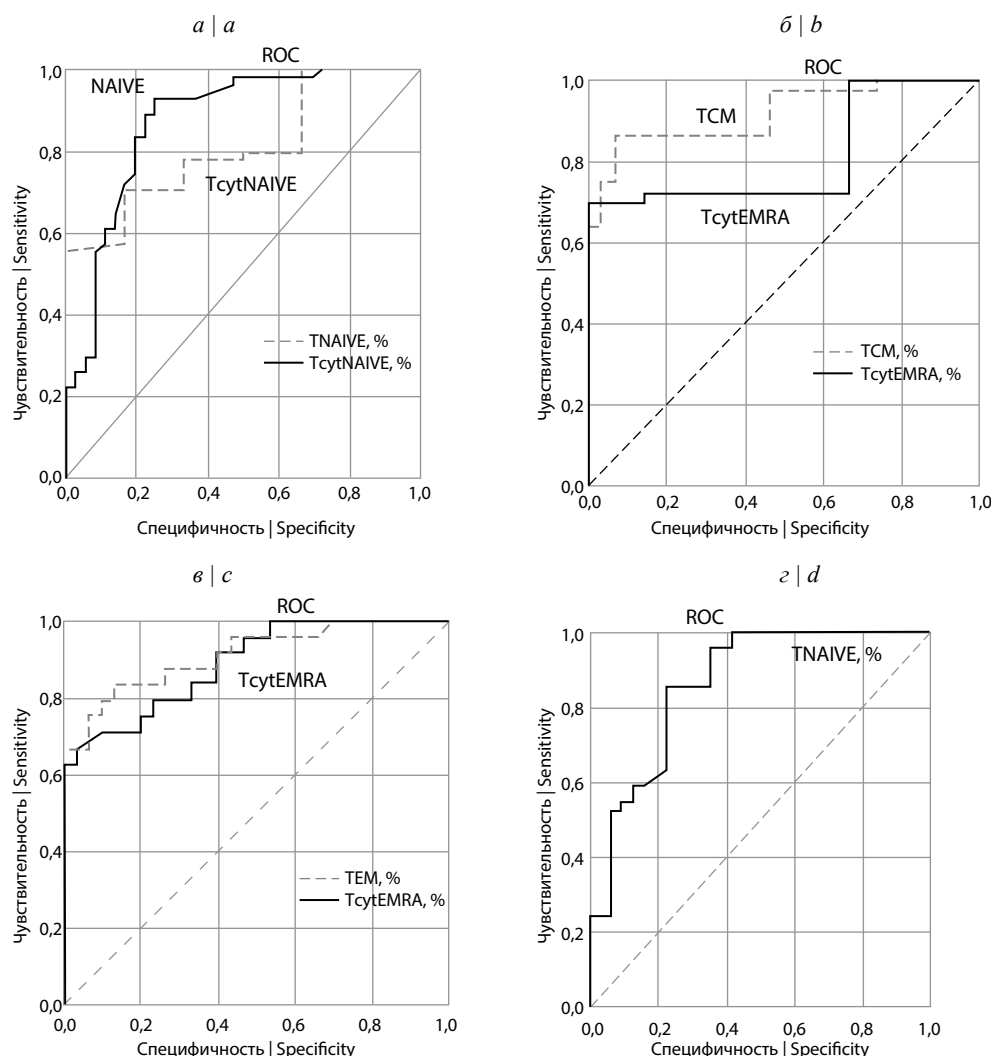


Рис. 2. ROC-кривые для разделительной модели состояний «эффективность–неэффективность» для популяций Т-клеток памяти у больных с ИЗЗ.

a — TNAIVE, TcytNAIVE у больных ВЗК; *б* — TCM, TcytEMRA у больных ВЗК; *в* — TEM, TcytEMRA у больных РС; *г* — TNAIVE у больных ПС.

Fig. 2. ROC curves for the efficiency–inefficiency separation model of states for memory T cell populations in IDD patients.

a — TNAIVE, TcytNAIVE — in IBD patients; *b* — TCM, TcytEMRA — in IBD patients; *c* — TEM, TcytEMRA — in MS patients; *d* — TNAIVE — in PS patients.

Таблица 4 / Table 4

Корреляции относительного содержания Т-клеток памяти с возрастом, продолжительностью заболевания и длительностью терапии ИЗЗ у детей

Correlation coefficients of the relative content of memory T cells with age, duration of the disease, and duration of therapy in IDD children

Форма патологии Form of pathology	Популяция Т-клеток памяти Memory T cell population	Коэффициент корреляции Correlation coefficient (<i>r</i>)	Уровень значимости Confidence level (<i>p</i>)	Направление изменения Direction of the change
Корреляция содержания Т-клеток памяти с возрастом Correlation of memory T cell content with age				
ВЗК IBD	TNAIVE	–0,59	< 0,001	Снижение Decline
ВЗК IBD	TCM	0,52	< 0,001	Увеличение Increase
ВЗК IBD	TEMRA	–	–	Нет зависимости No dependence
ВЗК IBD	TcytEMRA	–	–	Нет зависимости No dependence
РС MS	TNAIVE	–0,43	< 0,001	Снижение Decline
РС MS	TcytNAIVE	–0,34	< 0,001	Снижение Decline
РС MS	TCM	0,43	< 0,001	Увеличение Increase
РС MS	TcytEM	0,35	< 0,001	Увеличение Increase
РС MS	TcytEMRA	0,27	0,004	Увеличение Increase
ПС PS	TNAIVE	–0,39	< 0,001	Снижение Decline
ПС PS	TcytNAIVE	–0,2	0,008	Снижение Decline
ПС PS	TCM	0,27	< 0,001	Увеличение Increase
ПС PS	TEM	0,23	0,002	Увеличение Increase
ПС PS	TEMRA	0,26	0,007	Увеличение Increase
ПС PS	TcytCM	0,5	< 0,001	Увеличение Increase
Корреляция содержания Т-клеток памяти с продолжительностью заболевания Correlation of memory T cell content with disease duration				
ВЗК IBD	Все популяции All populations	–	–	Нет зависимости No dependence
РС MS	TEM	0,32	< 0,001	Увеличение Increase
РС MS	TEMRA	0,35	< 0,001	Увеличение Increase
ПС PS	TNAIVE	–0,39	< 0,001	Снижение
ПС PS	TEM	0,3	< 0,001	Увеличение Increase
ПС PS	TcytCM	0,49	< 0,001	Увеличение Increase
Корреляция содержания Т-клеток памяти с длительностью терапии Correlation of memory T cell content with duration of therapy				
ВЗК IBD	TEM	0,17	0,03	Увеличение Increase
ВЗК IBD	TEMRA	0,17	0,03	Увеличение Increase
ВЗК IBD	TcytEMRA	0,21	0,007	Увеличение Increase
РС MS	TEMRA	0,26	0,004	Увеличение Increase
ПС PS	Все популяции All populations	–	–	Нет зависимости No dependence

У больных ПС установлены прямая корреляция между TcγtCM и возрастом, умеренная прямая корреляция — между содержанием популяций TEM и TEMRA и продолжительностью заболевания у больных РС (табл. 4). Зависимость от продолжительности заболевания выявлена также у больных ПС для популяций TNAIVE (обратная зависимость), для TEM и TcγtCM (прямая зависимость). При этом выявлена слабая корреляция между содержанием Т-клеток памяти и длительностью терапии у больных ВЗК и РС (табл. 4).

Обсуждение

Установлено, что ИЗЗ страдает каждый десятый человек [14]. Спектр биологических препаратов, используемых для лечения ИЗЗ, постоянно расширяется. Однако не у всех больных их применение приводит к долгосрочной ремиссии. Показано, что лишь 40% больных ВЗК, ответивших на лечение, достигают клинической ремиссии после года терапии [15–17]. Баланс Th17 и Т-регуляторных клеток имеет решающее значение в патогенезе ИЗЗ [18]. Эффекты биологических препаратов направлены на поддержание этого баланса за счёт блокирования различных провоспалительных цитокинов и сигнальных путей. При несомненной значимости клеток памяти в поддержании хронического воспаления способов терапевтического воздействия на эти субпопуляции клеток недостаточно [13, 19]. В связи с этим определение экспрессии определённых мембранных рецепторов важно для поиска мишеней таргетной терапии.

При анализе клеток памяти важно учитывать динамику их состава в детском возрасте. В физиологических условиях с возрастом число TNAIVE и TcγtNAIVE уменьшается, содержание TCM и TEM линейно увеличивается с одинаковой скоростью, в то время как количество TEMRA не меняется [20–22]. Содержание TcγtEM и TcγtEMRA увеличивается с возрастом, при этом уровень TcγtCM увеличивается незначительно [22]. В нашей работе у всех обследованных больных с возрастом наблюдалось уменьшение популяции TNAIVE и увеличение TCM. При этом выявлено, что у больных ВЗК при увеличении индексов активности PCDAI/PUCAI наблюдалось уменьшение содержания TNAIVE и увеличение популяции TCM и TEM.

Ранее было выявлено увеличение содержания Т-клеток памяти у больных ВЗК при обострении заболевания по сравнению с уровнем у условно здоровых детей [23]. Нами установлена аналогичная зависимость содержания TNAIVE и TCM от индекса PASI у больных ПС. В отличие от больных ВЗК и ПС, у детей с РС при обострении заболевания увеличивалось содержание TcγtEM, что согласуется с увеличением уровня Т-клеток памяти, в особенности TcγtEM, у взрослых больных РС [12].

В нашей работе впервые показано, что у больных с эффективной биологической терапией ИЗЗ содержание наивных Т-клеток было выше, а Т-клеток памяти ниже, чем у больных с недостаточным эффектом лечения независимо от формы патологии и применяемого препарата. Применение интерферона-β у взрослых больных РС приводило к снижению содержания Т-клеток центральной памяти и увеличению количества наивных клеток [13].

Для больных с указанными формами патологии с помощью ROC-анализа мы получили пороговые зна-

чения для наивных Т-клеток, выше которых можно прогнозировать эффективность биологической терапии, и пороговые значения для клеток эффекторной, центральной и терминально-дифференцированной памяти, выше которых можно прогнозировать недостаточную эффективность биологической терапии. Для больных ВЗК и ПС большую информативность имеют CD4⁺-Т-клетки памяти, а для больных РС — CD8⁺-Т-клетки памяти. В связи с этим необходимо проведение анализа воздействия биологической терапии на подтипы клеток памяти, в том числе на резидентные Т-клетки памяти (CD69, CD103) и стволовые Т-клетки памяти [8, 9, 12]. Возможно, использование комбинации ГИБП, направленных на разные звенья патогенеза заболеваний, в том числе на регуляцию Т-клеточных иммунных реакций, позволит улучшить эффективность лечения и увеличит продолжительность ремиссии у детей с ИЗЗ [15, 24].

Литература

(п.п. 1–6; 8–15; 18; 19; 21–24 см. References)

7. Радыгина Т.В., Илларионов А.С., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Курбатова О.В., Фисенко А.П. и др. Использование лекарственного мониторинга инфликсимаба и адалимумаба для оптимизации терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(5): 313–20. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-313-320> <https://elibrary.ru/xwnmqw>
16. Петричук С.В., Мирошкина Л.В., Семикина Е.Л., Топтыгина А.П., Потапов А.С., Цимбалова Е.Г. и др. Показатели популяционного состава лимфоцитов как предикторы эффективности терапии ингибитором TNFα у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Медицинская иммунология*. 2018; 20(5): 721–30. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-5-721-730> <https://elibrary.ru/yltkhu>
17. Купцова Д.Г., Петричук С.В., Мурашкин Н.Н., Радыгина Т.В., Курбатова О.В. Ранние предикторы эффективности биологической терапии псориаза у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; (1): 49–52. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-49-52> <https://elibrary.ru/yhktlq>
20. Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Копыльцова Е.А., Алешкин В.А. Возрастная динамика экспрессии изоформ CD45 Т-хелперами и Т-цитотоксическими лимфоцитами крови здоровых людей. *Иммунология*. 2014; 35(4): 229–32. <https://elibrary.ru/sjzpon>

References

1. Miller F.W. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr. Opin. Immunol.* 2023; 80: 102266. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102266>
2. Conrad M.A., Kelsen J.R. The treatment of pediatric inflammatory bowel disease with biologic therapies. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2020; 22(8): 36. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00773-3>
3. Diotallevi F., Simonetti O., Rizzetto G., Molinelli E., Radi G., Offidani A. Biological treatments for pediatric psoriasis: state of the art and future perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(19): 11128. <https://doi.org/10.3390/ijms231911128>
4. Margoni M., Rinaldi F., Perini P., Gallo P. Therapy of pediatric-onset multiple sclerosis: state of the art, challenges, and opportunities. *Front. Neurol.* 2021; 12: 676095. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.676095>
5. Chanchlani N., Lin S., Bewshea C., Hamilton B., Thomas A., Smith R., et al. Mechanisms and management of loss of response to anti-TNF therapy for patients with Crohn's disease: 3-year data from the prospective, multicentre PANTS cohort study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2024; 9(6): 521–38. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00044-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00044-X)
6. Phan C., Beauchet A., Burztein A.C., Severino-Freire M., Barbarot S., Girard C., et al. Biological treatments for paediatric

- psoriasis: a retrospective observational study on biological drug survival in daily practice in childhood psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2019; 33(10): 1984–92. <https://doi.org/10.1111/jdv.15579>
7. Radygina T.V., Illarionov A.S., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Kurbatova O.V., Fisenko A.P., et al. The use of drug monitoring of infliximab and adalimumab to optimize the treatment of inflammatory bowel diseases in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2022; 25(5): 313–20. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-313-320> <https://elibrary.ru/xwnmqw> (in Russian)
 8. Raphael I., Joern R.R., Forsthuber T.G. Memory CD4+ T-cells in immunity and autoimmune diseases. *Cells.* 2020; 9(3): 531. <https://doi.org/10.3390/cells9030531>
 9. van Gisbergen K.P.J.M., Zens K.D., Münz C. T-cell memory in tissues. *Eur. J. Immunol.* 2021; 51(6): 1310–24. <https://doi.org/10.1002/eji.202049062>
 10. Barnaba V. T-cell memory in infection, cancer, and autoimmunity. *Front. Immunol.* 2022; 12: 811968. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.811968>
 11. Chen K., Gu X., Yang S., Tao R., Fan M., Bao W., et al. Research progress on intestinal tissue-resident memory T cells in inflammatory bowel disease. *Scand. J. Immunol.* 2023; 98(6): e13332. <https://doi.org/10.1111/sji.13332>
 12. Bhargava P., Calabresi P.A. Novel therapies for memory cells in autoimmune diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 2015; 180(3): 353–60. <https://doi.org/10.1111/cei.12602>
 13. Bose T. Role of immunological memory cells as a therapeutic target in multiple sclerosis. *Brain Sci.* 2017; 7(11): 148. <https://doi.org/10.3390/brainsci7110148>
 14. Conrad N., Misra S., Verbakel J.Y., Verbeke G., Molenberghs G., Taylor P.N., et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet.* 2023; 401(10391): 1878–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00457-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00457-9)
 15. Hirten R.P., Iacucci M., Shah Sh., Ghosh S., Colombel J.F. Combining biologics in inflammatory bowel disease and other immune mediated inflammatory disorders. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16(9): 1374–84. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.02.024>
 16. Petrichuk S.V., Miroshkina L.V., Semikina E.L., Toptygina A.P., Potapov A.S., Tsimbalova E.G., et al. Indicators of the lymphocyte subsets as efficiency predictors of therapy with inhibitors of TNF α in children with inflammatory bowel disease. *Meditinskaya immunologiya.* 2018; 20(5): 721–30. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-5-721-730> <https://elibrary.ru/yltkuh> (in Russian)
 17. Kuptsova D.G., Petrichuk S.V., Murashkin N.N., Radigina T.V., Kurbatova O.V. Early predictors of efficacy of biological therapy for psoriasis in children. *Allergologiya i immunologiya v paediatrici.* 2023; (1): 49–52. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-49-52> <https://elibrary.ru/yhktlq> (in Russian)
 18. Lee G.R. The balance of Th17 versus treg cells in autoimmunity. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(3): 730. <https://doi.org/10.3390/ijms19030730>
 19. Fazeli P., Kalani M., Hosseini M. T memory stem cell characteristics in autoimmune diseases and their promising therapeutic values. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1204231. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1204231>
 20. Toptygina A.P., Semikina E.L., Kopyl'tsova E.A., Alyoshkin V.A. AGE-dependent dynamics of the CD45 isoforms expression on the T-helper and T-cytotoxic lymphocytes in the blood of the healthy people. *Immunologiya.* 2014; 35(4): 229–32. <https://elibrary.ru/sjzpon> (in Russian)
 21. Brito-de-Sousa J.P., Lima-Silva M.L., Costa-Rocha I.A.D., Júnior L.R.A.O., Campi-Azevedo A.C., Peruhype-Magalhães V., et al. Rhythmic profile of memory T and B-cells along childhood and adolescence. *Sci. Rep.* 2023; 13(1): 20978. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48115-3>
 22. Saule P., Trauet J., Dutriez V., Lekeux V., Dessaint J.P., Labalette M. Accumulation of memory T cells from childhood to old age: central and effector memory cells in CD4(+) versus effector memory and terminally differentiated memory cells in CD8(+) compartment. *Mech. Ageing Dev.* 2006; 127(3): 274–81. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2005.11.001>
 23. Pappa A., Mührer J., Gast P., Hebbar Subramanyam S., Ohl K., Mutschawek M., et al. Pediatric IBD patients show medication and disease activity dependent changes in NK cell and CD4 memory T cell populations. *Front. Pediatr.* 2023; 11: 1123873. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1123873>
 24. Wlazio M., Meglicka M., Wiernicka A., Osiecki M., Kierkuś J. Dual biologic therapy in moderate to severe pediatric inflammatory bowel disease: a retrospective study. *Children (Basel).* 2022; 10(1): 11. <https://doi.org/10.3390/children10010011>
- Сведения об авторах:**
Петричук Светлана Валентиновна, доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр., лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, cito@list.ru; **Купцова Дарья Геннадьевна**, канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, мл. науч. сотр., лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, dg.kuptsova@gmail.com; **Курбатова Ольга Владимировна**, канд. мед. наук, и.о. зав. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, ст. науч. сотр., лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, врач врач клинической лабораторной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, putintseva@mail.ru; **Фисенко Андрей Петрович**, доктор мед. наук, проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, director@nczd.ru; **Абдуллаева Луизат Муслимовна**, мл. науч. сотр., лаб. редких наследственных болезней у детей Медико-генетического центра, врач-невролог отд-ния психоневрологии и нейрореабилитации Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Фрейдлин Екатерина Валерьевна**, лаборант-исследователь, лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Потапов Александр Сергеевич**, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр., лаб. научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии, зав. гастроэнтерологическим отд-нием с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), potapov@nczd.ru; **Мурашкин Николай Николаевич**, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр., руководитель «НИИ детской дерматологии», зав. отд-нием дерматологии и аллергологии ФГАУ, врач дермато-венеролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); проф. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, m_nn2001@mail.ru; **Кузнецова Людмила Михайловна**, доктор мед. наук, проф., начальник центра детской психоневрологии, зав. отд-нием психоневрологии и нейрореабилитации, врач-невролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, kuzenkova@nczd.ru; **Семикина Елена Леонидовна**, доктор мед. наук, руководитель лабораторного отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), semikinaelena@yandex.ru