

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

УДК 616-036.8; 615.036.8; 616.34-002.2; 616-002; 616.517; 616.832-004.2

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

Алгоритм иммунологического обследования детей с иммунозависимыми заболеваниями для прогноза эффективности биологической терапии

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России, 119296, Москва, Россия;

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

³Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента, 121359, Москва, Россия

Резюме

Введение. Появление широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) открывает возможности для персонализированного подхода при лечении иммунозависимых заболеваний. Актуальной становится разработка методов прогнозирования эффективности биологической терапии для своевременной коррекции лечения. Цель: разработать алгоритм иммунологического обследования детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), псориазом (ПС), рассеянным склерозом (РС) для прогноза эффективности ГИБП.

Материалы и методы. Обследовано 486 детей в возрасте от 3,5 до 18 лет с иммунозависимыми заболеваниями. Проведены определение и анализ комплекса показателей: содержание основных (Т-, В-, НК-клетки) и малых популяций лимфоцитов (Th17-лимфоциты, регуляторные Т-клетки (Treg), активированные Т-хелперы), популяций Т-клеток памяти, популяций миелоидных клеток супрессоров (MDSCs), Treg с экспрессией эктонуклеотидазы CD39, активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в популяциях лимфоцитов, активность ядерного фактора κB (NF- κB) в популяциях лимфоцитов. Группу сравнения составили 100 условно здоровых детей, сопоставимых по возрасту. Прогностическую значимость показателей, уровень пороговых значений (cut-off) оценивали с помощью метода характеристических кривых (ROC-анализа).

Результаты. Высокая вероятность прогноза (> 70%) эффекта терапии ГИБП получена для индекса Th17/Treg независимо от формы патологии и длительности терапии; для абсолютного содержания регуляторных клеток (Treg и MDSCs) независимо от формы патологии в период поддерживающего курса ГИБП; активности СДГ в Treg — при ВЗК и ПС независимо от длительности терапии; при сочетании активности СДГ в Treg и индекса Th17/Treg — при ВЗК, ПС и РС независимо от длительности терапии; субпопуляций Т-клеток памяти — при ВЗК, ПС и РС в поддерживающий курс; относительного содержания Treg с экспрессией эктонуклеотидазы CD39 при ВЗК и РС после индукционного курса. Превышение пороговых значений по уровню NF- κB в НК-клетках с высокой вероятностью (> 70%) прогнозирует активацию воспалительного процесса на фоне терапии у детей при ВЗК, ПС и РС.

Заключение. Разработан двухэтапный алгоритм иммунологического обследования детей с ВЗК, ПС и РС, который с высокой вероятностью позволяет прогнозировать эффект биологической терапии и активность воспалительного процесса до назначения ГИБП и в период поддерживающего курса.

Ключевые слова: дети; блокаторы фактора некроза опухоли; интерферон $\beta 1a$; болезнь Крона; язвенный колит; псориаз; рассеянный склероз; прогноз эффективности терапии

Для цитирования: Радыгина Т.В., Петричук С.В., Фисенко А.П., Купцова Д.Г., Курбатова О.В., Анушенко А.О., Опрятин Л.А., Абдуллаева Л.М., Фрейдлин Е.В., Потапов А.С., Мурашкин Н.Н., Кузенкова Л.М. Алгоритм иммунологического обследования детей с иммунозависимыми заболеваниями для прогноза эффективности биологической терапии. *Российский педиатрический журнал*. 2025; 28(6): 408–419. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2025-28-6-408-419> <https://elibrary.ru/yumyqa>

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., Анушенко А.О., Опрятин Л.А., Абдуллаева Л.М., Фрейдлин Е.В. — сбор и обработка материала; Радыгина Т.В., Петричук С.В. — написание текста; Фисенко А.П., Потапов А.С., Мурашкин Н.Н., Кузенкова Л.М. — 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 10.11.2025
Принята к печати 27.11.2025
Опубликована 25.12.2025

Tatiana V. Radygina¹, Svetlana V. Petrichuk¹, Andrey P. Fisenko¹, Darya G. Kuptsova¹, Olga V. Kurbatova¹, Anton O. Anushenko¹, Leonid A. Opryatin¹, Luizat M. Abdullaeva¹, Ekaterina V. Freydlin¹, Alexander S. Potapov^{1,2}, Nikolay N. Murashkin^{1,2,3}, Lyudmila M. Kuzenkova¹

Algorithm for immunological examination of children with immune-dependent diseases to predict the 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. The emergence of a wide range of genetically engineered biological products (GEBP) opens up opportunities for a personalized approach in the treatment of immune-dependent diseases. The development of methods for predicting the effectiveness of biological therapy for timely treatment correction is of particular relevance. Laboratory and clinical biomarkers are being studied.

Materials and methods. A laboratory examination was conducted on 486 children aged of 3.5 to 18 years with inflammatory bowel diseases (IBD), 182 children with psoriasis (PS), and 147 children with multiple sclerosis (MS). The study included a set of quantitative and functional indicators: the content of basic (T, B, NK cells) and small populations of lymphocytes (Th17 lymphocytes, regulatory T cells (Treg), activated T helper cells), populations of memory T cells, populations of myeloid suppressor cells (MDSCs), Treg with CD39 ectonucleotidase expression, succinate dehydrogenase (SDH) activity in lymphocyte populations, and nuclear factor κB (NF-κB) activity in lymphocyte populations. The comparison group consisted of 100 conditionally healthy children of comparable age. The diagnostic and prognostic significance of immunological parameters and the level of threshold values (cut-off) were evaluated using the method of characteristic curves (ROC analysis).

Results. A high probability of predicting (> 70%) the effect of GIBP therapy was obtained for the Th17/Treg index, regardless of the form of pathology and duration of therapy; for the absolute content of regulatory cells (Treg and MDSCs), regardless of the form of pathology during the maintenance course of GIBP; the activity of ADHD in Treg — in IBD and PS, regardless of the duration of therapy; the combination of ADHD activity in Treg and the Th17/Treg index in IBD, PS and MS, regardless of the duration of therapy; memory T cell subpopulations in IBD, PS and MS during the maintenance course; the relative Treg content with ectonucleotidase CD39 expression in IBD and MS after the induction course. Exceeding the threshold values for NF-κB levels in NK cells has been shown to predicts the activation of the inflammatory process in children with IBD, PS, and MS with a high probability (> 70%).

Conclusion. A 2-stage algorithm for immunological examination of children with IBD, PS, and MS has been developed based on informative immunological indicators, which allow for a high probability of predicting the effect of biological therapy and the activity of the inflammatory process before the administration of GIBPs and during the maintenance course.

Keywords: children; TNF blockers; interferon β1a; inflammatory bowel diseases; psoriasis; multiple sclerosis; survival of biological therapy

For citation: Radygina T.V., Petrichuk S.V., Fisenko A.P., Kuptsova D.G., Kurbatova O.V., Anushenko A.O., Opryatin L.A., Abdullaeva L.M., Freydlin E.V., Potapov A.S., Murashkin N.N., Kuzenkova L.M. Algorithm for immunological examination of children with immune-dependent diseases to predict the effectiveness of biological therapy. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2025; 28(6): 408–419. (in Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2025-28-6-408-419> <https://elibrary.ru/yymyqa>

For correspondence: Tatiana V. Radygina, PhD, senior research, Laboratory of experimental immunology and virology, National Medical Research Center for Children's Health, radygina.tv@nczd.ru

Contribution: Radygina T.V., Petrichuk S.V. — research concept and design; Radygina T.V., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Kurbatova O.V., Anushenko A.O., Opryatin L.A., Abdullaeva L.M., Freydlin E.V. — collection and processing of material; Radygina T.V., Petrichuk S.V. — writing the text; Fisenko A.P., Potapov A.S., Murashkin N.N., Kuzenkova L.M. — 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>
Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>
Kuptsova D.G., <https://orcid.org/0000-0001-7771-3314>
Kurbatova O.V., <https://orcid.org/0000-0002-9213-5281>
Anushenko A.O., <https://orcid.org/0000-0002-1549-2728>
Opryatin L.A., <https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>
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>

Acknowledgment. The study was supported by a state assignment from the Russian Ministry of Health, № 119013090093-2, 122040800220-9.

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

Received: November 10, 2025

Accepted: November 27, 2025

Published: December 25, 2025

Введение

Для лечения иммунозависимых заболеваний (ИЗЗ) успешно применяются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Широкий спектр ГИБП открывает возможности для реализации персонализированного подхода при лечении ИЗЗ. В этой связи актуальной становится разработка методов прогнозирования эффективности биологической терапии для своевременной оптимизации лечения. Интенсивно исследуются как лабораторные, так и клинические биомаркеры для оценки эффекта биологической терапии. Под биомаркером понимают объективно измеряемый показатель, который служит индикатором нормальных физиологических, патологических процессов или реакций на терапевтическое вмешательство [1]. Биомаркеры подразделяют на подтипы, ассоциированные с мониторингом состояния, прогнозом течения болезни и ответом на лечение [2]. Установлена связь между повышенным индексом массы тела и сниженным ответом на терапию адалимумабом (ADA) у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [3]. Описаны новые серологические маркеры, демонстрирующие положительную корреляцию с эффективностью лечения при ВЗК (такие как ST2 — рецептор к интерлейкину (ИЛ)-33), а также информативность для мониторинга активности воспаления (S00A12 — провоспалительный кальций-связывающий белок; фекальный лактоферрин; матриксная металлопротеиназа-9) [4].

У больных псориазом (ПС) выявлены корреляции между индексом распространённости и тяжести ПС PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и концентрациями интерферон- γ (ИФН- γ), ИЛ-13 [5]. В качестве предикторов ответа на биологическую терапию авторы предлагают использовать соотношение ИФН- γ /ИЛ-13, ИЛ-17A/ИЛ-13, ИФН- γ /ИЛ-4 и ИЛ-17A/ИЛ-4 [5].

При рассеянном склерозе (РС) в качестве прогностического биомаркера рассматриваются концентрации нейтрофилов, повышение уровня которых ассоциировано с активностью болезни и позволяет предсказать ответ на терапию [6]. У больных РС прогностическое значение для оценки активности заболевания имел индекс, рассчитываемый как отношение концентрации хемокина CXCL13 в ликворе к его уровню в сыворотке крови, нормализованное на соотношение альбумина в ликворе и сыворотке [2]. Больные с впервые диагностированным РС, высоким положительным индексом нуждались в назначении более агрессивной терапии [2].

Особое внимание уделяется биомаркерам, позволяющим прогнозировать эффект терапии до её начала. У больных с псориатическим артритом установлена высокая прогностическая значимость исходного уровня комплекса маркеров, включающего мембранно-ассоциированные молекулы и растворимые белки (хемокин CXCL10, матриксная миелопероксидаза 3, S100 кальций-связывающий белок A8, кислая фосфатаза 5), в отношении ответа на терапию ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) [7].

Прогностическая информация может быть получена также при анализе содержания клеточных популяций.

Для предсказания эффективности ингибиторов ФНО (инфликсимаб (IFX)/ADA) и ведолизумаба (гуманизированное моноклональное антитело против $\alpha_4\beta_7$ -интегрина — VDZ) у больных с ВЗК оценивался комплексный индекс, основанный на содержании IgG-плазмидов, воспалительных моноцитов, активированных Т-лимфоцитов и стромальных клеток [7].

При болезни Крона определялся баланс между субпопуляциями Т-хелперов (Treg, Th1 и Th17) и выявлено, что соотношения Treg/Th1 и Treg/Th17 могут служить потенциальными предикторами рецидива болезни Крона [8]. Ранее нами была показана информативность определения различных иммунных показателей, таких как содержание популяций лимфоцитов, в том числе малых (Th17, Treg) [9], популяций миелоидных клеток-супрессоров (MDSCs) [10], Т-клеток памяти [11], изменений метаболической активности лимфоцитов (активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), экспрессия эктонуклеотидазы CD39 на Treg) [12], а также уровней ядерного фактора κB (NF- κB) в популяциях лимфоцитов у больных с ВЗК, ПС и РС для оценки активности воспалительного процесса [13].

Работ по использованию комплекса биомаркеров для прогноза эффективности ГИБП у детей недостаточно. М. Cattalini и соавт. выявили, что уровни матриксной металлопротеиназы-3, ИЛ-6 и ИЛ-10 могут прогнозировать исход терапии ювенильного идиопатического артрита через 6 и 12 мес. Более высокая концентрация ИЛ-6 предсказывала быстрое наступление рецидива синовиального воспаления, а увеличение уровня ИЛ-10 — большую продолжительность эффекта применения кортикостероидов [14].

Цель работы: разработать алгоритм иммунологического обследования у детей с ВЗК, ПС, РС для прогноза эффективности ГИБП.

Материалы и методы

Проведено комплексное иммунологическое обследование больных с ВЗК, ПС и РС на терапии ГИБП (табл. 1). Возраст детей, включённых в исследование, составил от 3,5 до 18 лет. Протокол исследования был одобрен независимым локальным этическим комитетом. Родители пациентов дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Больные получали ГИБП согласно рекомендованным схемам: дети с ВЗК — блокаторы ФНО (IFX в дозе 5–10 мг/кг каждые 6–8 нед, ADA в дозе 40 мг каждые 1–2 нед); пациенты с ПС — ADA (в дозе 40 мг каждые 1–2 нед); больные РС — ИФН- $\beta 1\alpha$ в дозе 22 мкг/44 мкг 3 раза в неделю. Комбинированную терапию с азатиоприном получали 80% пациентов с ВЗК на терапии IFX, 46% больных ВЗК на терапии ADA. Терапию с добавлением метотрексата получали 45% детей с псориазом на ADA. Больные были распределены на группы «обострение/ремиссия» в зависимости от индексов клинической активности и функциональных исследований: группа детей с ВЗК в ремиссии — индексы PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index)/PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) — ≤ 10 и состояние эндоскопической ремиссии; группа с ВЗК в обострении — индексы PCDAI/PUCAI > 10 и эндоскопическое обострение; пациенты с псориазом — индекс PASI (Psoriasis Area and Severity

Таблица 1 / Table 1

Клинико-anamnestическая характеристика больных ВЗК, ПС, РС, Ме [Q25; Q75]
Clinical and anamnesic characteristics of patients with IBD, PS, MS, Me [Q25; Q75]

Формы патологии Forms of pathology	Возраст, лет Age, years	Терапия GEBP		Длительность заболевания, год Duration of disease, years	Длительность терапии, нед Duration of therapy, weeks
		препарат medicine	число больных number of patients		
Болезнь Крона CD	14,1 [11,1; 15,8]	IFX	139	3,1 [2,0; 4,8]	44,0 [7,0; 93,0]
	15,5 [13,1; 16,9]	ADA	158	4,0 [2,3; 6,4]	53,0 [26,0; 111,5]
ЯК UC	12,1 [7,1; 15,5]	IFX	88	3,5 [1,9; 6,5]	36,0 [14,0; 80,0]
	13,7 [8,8; 15,9]	ADA	101	3,9 [2,5; 6,0]	37,5 [19,0; 95,0]
ПС Psoriasis	12,5 [8,5; 15,3]	ADA	182	4,0 [2,0; 7,0]	22,0 [4,1; 63,0]
РС MS	15,9 [14,7; 17,3]	INFβ1α	147	1,7 [0,96; 3,40]	53,9 [17,1; 128,3]

Index) — ≤ 10 — ремиссия, > 10 — обострение; больные РС — с контрастнегативными очагами демиелинизации на МРТ (ремиссия), с контрастпозитивными очагами демиелинизации (обострение).

Эффективность ГИБП у больных оценивали к году терапии. Группа с хорошим эффектом включала пациентов, у которых к году терапии наблюдались: для ВЗК — индексы PCDAI/PUCAI ≤ 10 с эндоскопической ремиссией, для ПС — достижение PASI 75, для РС — клиническая ремиссия и отсутствие активных очагов на МРТ. В группу с недостаточным эффектом входили больные, у которых к году терапии для ВЗК — индексы PCDAI/PUCAI были > 10 с эндоскопическим обострением, для ПС — недостижение PASI 75, для РС — клиническое обострение и наличие активных очагов на МРТ. Группу сравнения составили 100 условно здоровых детей, сопоставимых по возрасту.

У всех больных определяли следующие иммунологические показатели: содержание основных (Т-, В-, НК-клеток) и малых популяций лимфоцитов (Т-регуляторных (Treg), Th17-лимфоцитов, активированных Т-хелперов), популяций CD4⁺-Т-клеток памяти (клетки центральной памяти — TCM, эффекторной — TEM, терминально-дифференцированной — TEMRA), популяций CD8⁺-Т-клеток памяти (клетки центральной памяти — TcytCM, эффекторной — TcytEM, терминально-дифференцированной — TcytEMRA), популяции миелоидных клеток супрессоров (M-MDSCs — моноцитарные и G-MDSCs — гранулоцитарные), содержание Treg и Th17-лимфоцитов с экспрессией эктонуклеотиды CD39, активность СДГ в популяциях лимфоцитов, содержание лимфоцитов с транслокацией ядерного фактора kB (NF-kB). Оценку иммунологических показателей у пациентов проводили на разных этапах лечения ГИБП: до назначения терапии, после индукционного курса, к году терапии.

Иммунофенотипирование лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии (Novocyte, «ACEA Biosciences»). Использовали моноклональные антитела, конъюгированные с различными флюорохромами: CD4-FITC («Beckman Coulter»), CD127-PE («Beckman Coulter»), CD25-PC7 («Beckman Coulter»), CD161-PE («Beckman Coulter»), CD3-PC5 («Beck-

man Coulter»), CD3-PC5 («Beckman Coulter»), CD39-APC-Cy7 (Clone A1, «Sony Biotechnology»), CD11 CD33-APC-Cy7 (Clone A1, «Sony Biotechnology»), CD14-APC-Cy7 (Clone AD2, «Sony Biotechnology»), CD15-APC-Cy7 (Clone A1, «Sony Biotechnology»). Для выделения популяций применяли тактику пошагового гейтирования: Treg (CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}), Th17-лимфоцитов (CD4⁺CD161⁺CD3⁺) с экспрессией CD39. Активность СДГ в популяциях клеток оценивали по изменению показателя бокового светорассеяния методом проточной цитометрии [15]. Содержание общей популяции MDSCs в образце определяли в «лимфоидно-моноцитарном» регионе по следующим маркерам: (CD3, CD19, CD56, HLA-DR)-CD11b⁺CD33⁺, моноцитарную и гранулоцитарную популяции определяли по наличию CD14⁺ и CD15⁺ соответственно. Уровень транслокации NF-kB в популяциях лимфоцитов оценивали с помощью коммерческого набора «Amnis NF-kB Translocation Kit» («Luminex») методом проточной цитометрии с визуализацией («Amnis ImageStreamX Mk II»).

Статистическая обработка данных проведена в программе «Statistica v. 10.0» («StatSoft»). Диагностическую и прогностическую значимость исследуемых параметров, уровень пороговых значений (cut-off) оценивали с помощью метода характеристических кривых (ROC- receiver operator characteristic) на основании анализа площади под кривой (AUC), специфичности (Sp) и чувствительности (Se) в программе SPSS 16.0 («IBM»). Проверку прогностической информативности выявленных биомаркеров проводили на двух внутренних и одной внешней выборках в динамике терапии. Внутренняя выборка включала каждого 3 больного с известным эффектом к году лечения ГИБП (ВЗК — 744 наблюдения, РС — 89 наблюдений), внешняя выборка состояла из 37 пациентов с вульгарным псориазом старше 12 лет (97 наблюдений) на терапии устекинумабом (UST — анти IL-12/23), проводимой согласно рекомендованным дозам (подкожно на 0-й и 4-й неделях и далее каждые 12 нед в дозе 0,75 мг/кг веса или при массе тела ребёнка от 60 до 100 кг — 45 мг).

Вероятность хорошего прогноза (SeP) определяли по частоте верно предсказанных истинно положительных

результатов (TP) из общего числа (TP и ложноотрицательные — FN) по формуле [16]:

$$SeP = \frac{TP}{TP + FN}.$$

Частоту верно предсказанных истинно отрицательных результатов (SeN) определяли по формуле:

$$SeN = \frac{TN}{TN + FP},$$

где TN — число верно предсказанных истинно отрицательных результатов; FP — число ошибочно предсказанных как положительные результатов. Вероятность прогноза эффекта терапии для иммунологических показателей считали высокой при частоте правильных прогнозов $\geq 70\%$.

Результаты

Прогнозирование эффекта ГИБП в зависимости от индекса $Th17/Treg$

Анализ содержания основных и малых популяций лимфоцитов показал информативность соотношения $Th17$ -лимфоцитов к $Treg$ для оценки эффективности терапии при исследованных формах патологии (ВЗК, ПС, РС).

При значениях индекса $Th17/Treg$ выше указанных в табл. 2 можно прогнозировать неэффективность терапии к году лечения ГИБП у больных ВЗК, ПС и РС. Выявлена информативность индекса $Th17/Treg$ (с вероятностью прогноза $> 70\%$) для пациентов с ВЗК в течение года терапии независимо от возраста и применяемого препарата, для больных ПС старше 12 лет — на терапии АДА и UST в течение года лечения, у пациентов с РС старше 12 лет — до начала терапии ИФН- $\beta 1\alpha$.

Прогнозирование эффекта ГИБП в зависимости от абсолютного содержания регуляторных клеток (сумма MDSCS и $Treg$)

Анализ содержания регуляторных клеток показал, что наибольшие пороговые значения абсолютного со-

держания Reg -клеток (MDSCS и $Treg$), выше которых можно прогнозировать хороший ответ ГИБП, выявлены у больных ВЗК — 213 кл/мкл ($AUC = 0,813$, $Se/Sp = 71/71\%$), наименьший у больных РС — 117 кл/мкл ($AUC = 0,819$, $Se/Sp = 69/80\%$). У пациентов с ПС пороговое значение для Reg -клеток составило 145 кл/мкл с хорошим качеством разделительной модели ($AUC = 0,714$, $Se/Sp = 64/67\%$). При снижении Reg -клеток ниже полученных пороговых значений можно прогнозировать недостаточную эффективность ГИБП у больных с ИЗЗ.

Высокая вероятность прогноза эффекта ГИБП в зависимости от пороговых значений Reg -клеток получена для больных ВЗК до назначения терапии и во время поддерживающего курса терапии блокаторами ФНО, у пациентов с ПС на терапии UST/АДА — к году терапии, у больных РС — до назначения и к году терапии ИФН- $\beta 1\alpha$.

Прогнозирование эффекта ГИБП в зависимости от содержания наивных Т-клеток и Т-клеток памяти

При ROC-анализе получено очень хорошее качество для разделительной модели «эффективность — неэффективность» по содержанию наивных $CD4^+$ - и $CD8^+$ -Т-клеток и Т-клеток памяти у больных ВЗК, ПС и РС и определены их пороговые значения (рис. 1).

Также получено хорошее и очень хорошее качество разделительной модели (AUC ; cut-off %, Se/Sp , %) для пациентов с ПС по показателям TCM (0,765; 22%, 77/68%) и TEM (0,819; 13%, 74/74%), а также отличное качество для больных РС по содержанию популяции TcvtNAIVE (0,903; 42%, 93/75%).

У больных ВЗК, ПС и РС превышение показателей полученных пороговых значений для наивных Т-клеток прогнозирует хороший ответ на терапию ГИБП, а превышение пороговых значений для Т-клеток памяти — недостаточный ответ на терапию.

Оценка вероятности прогноза эффекта терапии ГИБП в зависимости от содержания наивных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти показала высокую вероят-

Таблица 2 / Table 2

Показатели ROC-анализа для модели «эффективность — неэффективность» по соотношению $Th17/Treg$ у больных ВЗК, ПС, РС на терапии ГИБП
ROC analysis values for the “efficacy — ineffectiveness” separation model for the $Th17/Treg$ ratio in patients with IBD, PS, MS on GEBP therapy

ROC analysis indicators		Возраст, лет Age, years	
		6–12	>12
ВЗК (IFX) IBD (IFX)	AUC (95% ДИ confidence interval (CI))	0,848 (0,745–0,950)	0,960 (0,920–1,0)
	cut-off (Se/Sp, %)	1,92 (73/71)	2,04 (85/83)
ВЗК (АДА) IBD (АДА)	AUC (95% ДИ CI)	0,889 (0,804–0,974)	0,895 (0,817–0,973)
	cut-off (Se/Sp, %)	1,8 (80/78)	2,32 (81/82)
ПС (АДА) PS (АДА)	AUC (95% ДИ CI)	0,836 (0,764–0,908)	0,929 (0,885–0,973)
	cut-off (Se/Sp, %)	2,42 (78/73)	2,48 (86/85)
РС (ИФН $\beta 1\alpha$) MS (ИФН $\beta 1\alpha$)	AUC (95% ДИ CI)	Нет данных* No data	0,881 (0,843–0,919)
	cut-off (Se/Sp, %)	Нет данных* No data	2,75 (66/94)

Примечание. *В исследование были включены дети с РС старше 12 лет.

Note. *The study included MS children over 12 years.

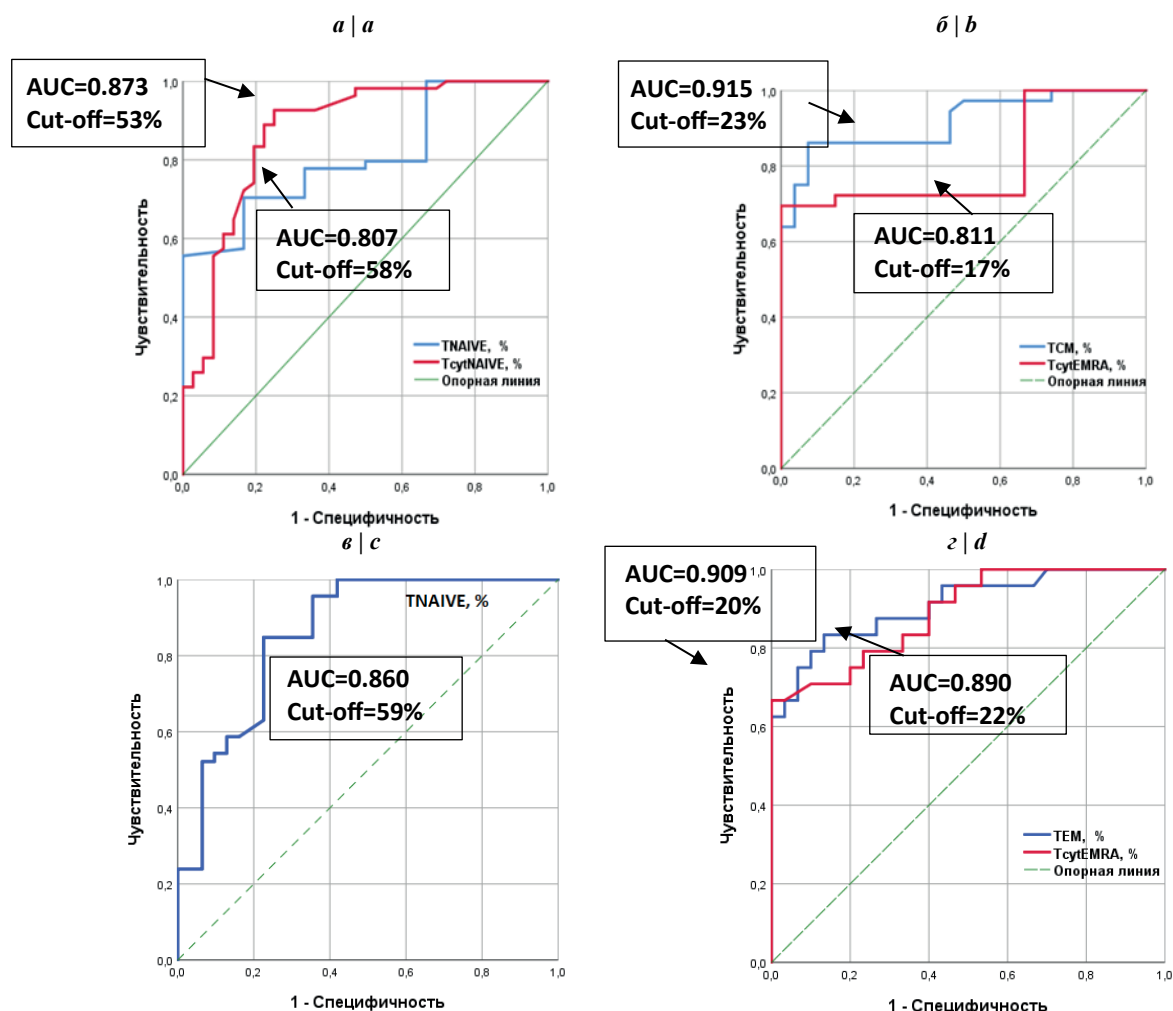


Рис. 1. ROC-кривые для разделительной модели состояний «эффективность — неэффективность» по популяциям наивных Т-клеток и Т-клеток памяти у пациентов с ВЗК, ПС и РС на терапии ГИБП.

а — TNAIVE и TcytNAIVE у пациентов с ВЗК; б — TCM и TcytEMRA у пациентов с ВЗК; в — TNAIVE у пациентов с ПС; г — TEM и TcytEMRA у больных РС.

Fig. 1. ROC curves for the “effectiveness — ineffectiveness” state separation model based on naive T-cell and memory T-cell populations in patients with IBD, PS, and MS during the maintenance course of IBD.

а — TNAIVE and TcytNAIVE in patients with IBD; б — TCM and TcytEMRA in patients with IBD; в — TNAIVE in patients with PS; г — TEM and TcytEMRA in patients with MS.

ность (75–90%) предсказания эффекта терапии ГИБП во время поддерживающего курса: у больных ВЗК — для популяций TNAIVE и TCM; у пациентов с ПС — для популяций TNAIVE, TCM, TEM; у больных РС — для популяций TEM, TcytNAIVE, TcytEMRA.

Прогнозирование эффекта ГИБП в зависимости от активности СДГ в Treg и индекса Th17/Treg

Получены пороговые значения для активности СДГ в Treg, ниже которых можно прогнозировать недостаточную эффективность терапии ГИБП у пациентов с ИЗЗ до назначения ГИБП и в период поддерживающего курса (табл. 3).

Наименьшее значение СДГ в Treg — 182 усл. ед. (у больных ПС) использовали для проверки вероятности прогноза эффекта ГИБП при исследованных формах патологии (ВЗК, ПС и РС). Выявлена высокая вероятность правильного прогноза для пациентов с ВЗК на терапии

блокаторами ФНО (74%) и у больных ПС (80%) на терапии ADA/UST. Определена также высокая вероятность предсказания эффекта терапии при использовании комплекса пороговых значений СДГ в Treg и индекса Th17/Treg у пациентов с ВЗК в группах 6–12 лет (90%) и старше 12 лет на терапии блокаторами ФНО (84%), у больных ПС на терапии ADA/UST, а также у пациентов с РС (70%) на терапии ИФН-β1α.

Прогнозирование эффекта ГИБП в зависимости от содержания Treg с экспрессией эктонуклеотидазы CD39

Проведённый ROC-анализ показал очень хорошее качество разделительной модели «эффективность — неэффективность» по относительному содержанию Treg с экспрессией эктонуклеотидазы CD39 (CD39Treg) у больных ИЗЗ в период поддерживающего курса терапии ГИБП (рис. 2).

Таблица 3 / Table 3

Показатели ROC-анализа для разделительной модели «эффективность — неэффективность» по активности СДГ в Treg у больных ПС в прогнозе эффективности терапии ГИБП

ROC analysis values for the “effective-ineffective” separation model based on SDH activity in Treg cells in patients with IBD, PS and MS in predicting the effectiveness of GEBD therapy

Форма патологии Form of pathology	Показатели ROC-анализа ROC analysis indicators	До ГИБП Before GIBP	Поддерживающий курс ГИБП Maintenance GIBP course
ВЗК IBD (IFX)	AUC (95% ДИ CI)	0,812 (0,714–0,91)	0,824 (0,740–0,909)
	Cut-off (Se/Sp, %)	185 (82/67)	188 (76/68)
ВЗК IBD (ADA)	AUC (95% ДИ CI)	0,794 (0,671–0,917)	0,810 (0,698–0,921)
	Cut-off (Se/Sp, %)	186 (82/67)	189 (71/70)
ПС Psoriasis	AUC (95% ДИ CI)	0,810 (0,658–0,961)	0,874 (0,783–0,964)
	Cut-off (Se/Sp, %)	194,7 (71/67)	182 (83/93)
РС MS	AUC (95% ДИ CI)	0,878 (0,760–0,996)	—
	Cut-off (Se/Sp, %)	187 (75/77)	—

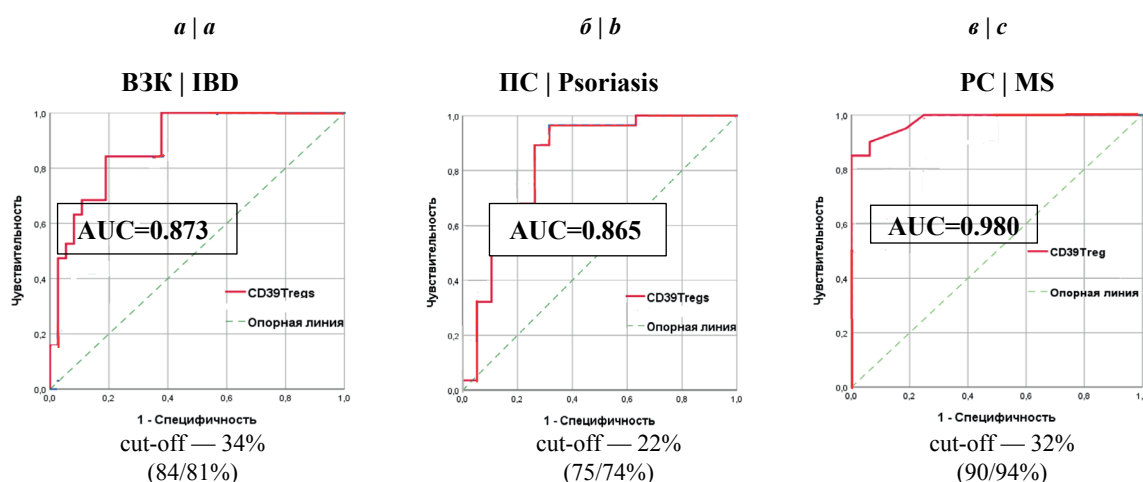


Рис. 2. ROC-кривые для разделительной модели «эффективность — неэффективность» по содержанию Treg с экспрессией CD39 у больных ВЗК, ПС и РС в период поддерживающего курса ГИБП.

Fig. 2. ROC curves for the “efficiency — inefficiency” separation model based on the CD39-expressing Treg population in patients with IBD, PS, and MS during the maintenance course of GEBD.

Снижение относительного содержания CD39Treg ниже пороговых значений в период поддерживающего курса терапии ГИБП прогнозирует недостаточную эффективность терапии ГИБП у больных ИЗЗ.

Проведённая проверка предсказания эффекта биологической терапии в период поддерживающего курса лечения в зависимости от содержания Treg с экспрессией CD39 показала высокую вероятность прогноза у больных с исследованными формами патологии (83–94%).

Прогнозирование эффекта ГИБП в зависимости от содержания НК-клеток с транслокацией NF-κB

Анализ содержания основных популяций лимфоцитов показал достоверно более высокие значения активности NF-κB у больных при обострении заболевания, чем в группе сравнения: у больных ВЗК и ПС, по всем исследованным популяциям, кроме В-лимфоцитов, у больных РС — во всех популяциях, кроме В-лимфоцитов и активированных Т-хелперов (Thact) (табл. 4).

В ремиссии заболевания активность NF-κB при изученных формах патологии относительно группы

сравнения была сравнима или ниже в отдельных популяциях лимфоцитов и только при ВЗК — выше в популяции CD4⁺-Т-клеток (табл. 4). У больных ВЗК и ПС активность NF-κB была значимо выше у больных с обострением по сравнению с ремиссией заболевания во всех изученных популяциях лимфоцитов (табл. 4). У больных РС различия между группами больных в обострении и ремиссии заболевания по активности NF-κB наблюдались для популяций CD4⁺-Т-лимфоцитов и НК-клеток.

ROC-анализ показал очень хорошее и отличное качество разделительной модели «обострение — ремиссия» по содержанию лимфоцитов с транслокацией NF-κB для исследованных форм патологии по НК-клеткам и позволил определить пороговые значения, выше которых можно прогнозировать активность воспалительного процесса, а также снижение эффективности ГИБП у больных ВЗК, ПС и РС (рис. 3). Проверка пороговых значений содержания НК-клеток с транслокацией NF-κB в прогнозе активности воспалительного процесса показала высокую вероятность правильных прогнозов (> 70%) для больных ВЗК, ПС и РС.

Таблица 4 / Table 4

Содержание клеток с транслокацией NF-κB в популяциях лимфоцитов в группе сравнения,
у больных ВЗК, ПС, РС в обострении и ремиссии заболевания
The content of cells with NF-κB translocation in lymphocyte populations in the comparison group,
in patients with IBD, PS, and MS in exacerbation and remission of the disease

Клетки Cells	Период заболевания Period of disease	ВЗК IBD	ПС Psoriasis	РС MS	Группа сравнения Comparison group
CD4, %	Обострение Exacerbation	28,5 (18,9–41,2)**	22,8 (18,9–34,4)**	23,0 (16,9–30,0)*	18,4 (14,0–19,7)
	Ремиссия Remission	19,8 (16,6–25,9)*	18,1 (16,1–19,9)	19,1 (15,8–22,9)	
	p^{\S}	0,001	< 0,001	0,188	
CD8, %	Обострение Exacerbation	24,8 (16,7–35,6)*	22,3 (17,9–27,8)*	25,6 (15,5–28,7)*	17,2 (15,6–23,5)
	Ремиссия Remission	17,9 (14,4–21,9)	15,4 (13,4–17,1)*	16,2 (13,2–20,6)	
	p^{\S}	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
CD19, %	Обострение Exacerbation	60,3 (44,7–73,1)	54,5 (42,9–74,0)	56,2 (41,9–61,0)	58,4 (40,1–71,6)
	Ремиссия Remission	46,3 (37,4–56,6)	41,1 (35,9–51,3)*	50,2 (36,5–64,8)	
	p^{\S}	0,001	0,010	0,958	
NK, %	Обострение Exacerbation	46,4 (33,8–57,6)**	36,5 (28,7–47,6)*	38,5 (24,6–49,9)	29,9 (18,3–42,1)
	Ремиссия Remission	25,4 (21,7–34,9)	19,1 (16,5–21,9)*	25,7 (15,9–28,1)*	
	p^{\S}	< 0,001	< 0,001	0,003	
Treg, %	Обострение Exacerbation	28,4 (19,7–42,6)*	28,9 (21,3–36,1)*	21,6 (17,0–40,2)*	20,3 (15,9–26,1)
	Ремиссия Remission	23,6 (19,2–28,1)	20,6 (17,9–25,2)	22,6 (20,1–27,3)	
	p^{\S}	0,036	0,002	0,343	
Thact, %	Обострение Exacerbation	25,9 (18,0–39,0)**	20,9 (16,3–31,2)*	18,9 (14,6–25,5)	15,2 (14,5–17,7)
	Ремиссия Remission	18,8 (12,9–26,5)	17,6 (14,0–19,7)	16,1 (13,5–22,5)	
	p^{\S}	0,002	0,007	0,182	
Th17, %	Обострение Exacerbation	29,3 (20,7–38,2)**	22,9 (20,9–31,7)*	20,9 (15,1–30,6)	19,6 (16,9–22,7)
	Ремиссия Remission	20,6 (15,9–25,7)	18,3 (16,9–19,1)	21,4 (14,0–28,8)	
	p^{\S}	< 0,001	< 0,001	0,860	

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ при сопоставлении с группой сравнения; p^{\S} — достоверность различий между группами обострения и ремиссии.

Note. ** — significance of differences between patient groups and the comparison group with $p < 0.001$; * — significance of differences between patient groups and the comparison group with $p < 0.05$; p — significance of differences between exacerbation and remission groups.

Алгоритм иммунологического обследования у детей с ВЗК, ПС и РС для прогноза эффективности ГИБП и активности воспалительного процесса

На основании полученных информативных иммунологических показателей (индекса Th17/Treg, суммы абсолютного количества MDSCs и Treg, активности СДГ в Treg, содержания CD39Treg, уровня транслокации NF-κB в НК-клетках), позволяющих с высокой вероятностью прогнозировать эффект биологической терапии и активность воспалительного процесса, разработан ал-

горитм иммунологического обследования больных ВЗК, ПС и РС (рис. 4).

Алгоритм иммунологического обследования включает оптимальный набор тестов, которые рекомендует-ся проводить у больных ВЗК, ПС и РС до назначения (I этап) и во время поддерживающего курса терапии ГИБП (II этап). До начала биологической терапии всем больным ВЗК, ПС, РС необходимо исследование иммунофенотипа лимфоцитов с оценкой содержания Th17-лимфоцитов, Treg-клеток и индекса Th17/Treg. Превышение возрастных пороговых значений индекса Th17/

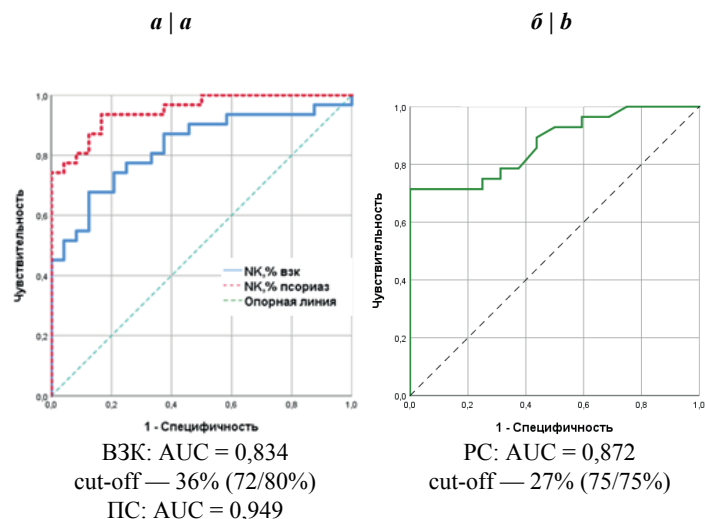


Рис. 3. ROC-кривые для разделения состояний «обострение — ремиссия» по содержанию НК-клеток с транслокацией NF-κB у детей с ВЗК и ПС (а), РС (б).

Fig. 3. ROC curves for the separation of exacerbation-remission states based on the content of NK cells with NF-κB translocation in children with IBD and PS (a), and MS (b).

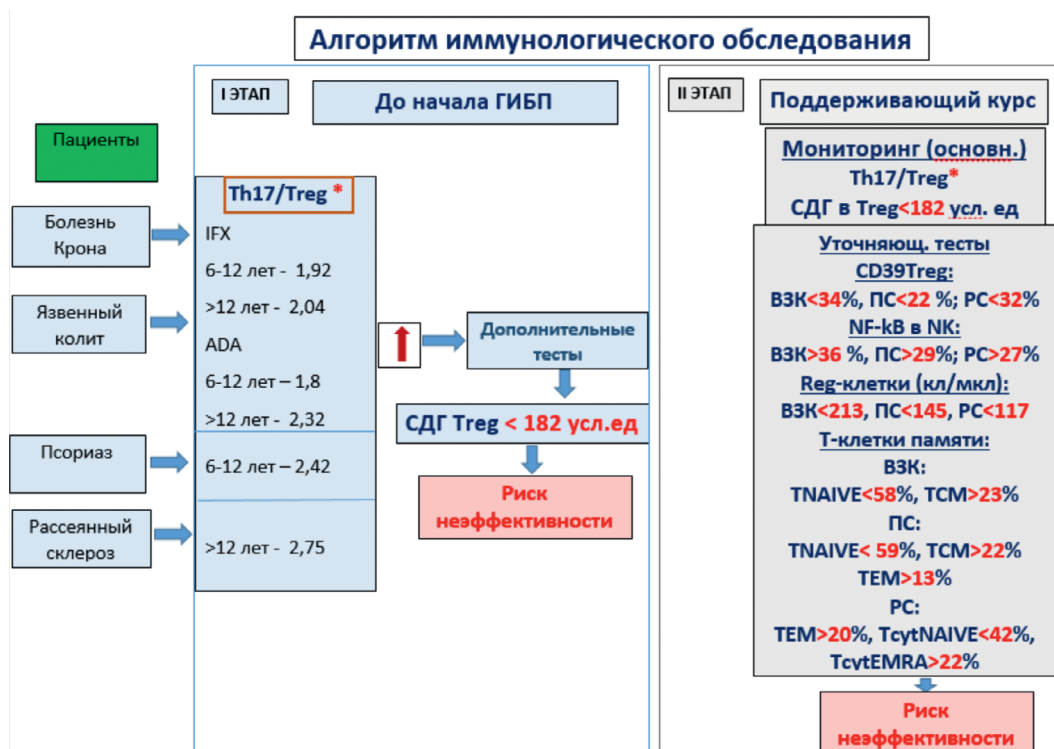


Рис. 4. Алгоритм иммунологического обследования больных ВЗК, ПС и РС перед назначением и во время поддерживающего курса ГИБП.

*Пороговые значения для индекса Th17/Treg согласно возрасту и форме патологии.

Fig. 4. Algorithm of immunological examination of patients with IBD, PS, and MS before and during the maintenance course of biological therapy.

* Threshold values for the Th17/Treg index according to age and form of pathology.

Treg прогнозирует высокий риск неэффективности терапии, таким больным целесообразно назначать дополнительные тесты по оценке активности СДГ в Treg иммуноцитохимическим методом, которые повышают вероятность прогноза.

Во время поддерживающего курса ГИБП всем больным ВЗК, ПС и РС целесообразно проведение комплекс-

ного иммуноцитохимического исследования с оценкой индекса Th17/Treg и активности СДГ в Treg. При получении у больных значений индекса Th17/Treg, превышающих возрастные пороговые значения, характерные для определенной формы патологии (ВЗК, ПС, РС), а также активности СДГ в Treg ниже 182 усл. ед., можно прогнозировать ускользание эффекта ГИБП. В сомнительных

случаях, например, при индексе Th17/Treg в пределах возрастного диапазона, активности СДГ в Treg < 182 усл. ед., рекомендуется назначение теста по оценке активности фактора транскрипции NF-κB в популяции NK-клеток для определения активности воспалительного процесса в данный момент. При невозможности проведения данного теста (отсутствие необходимого оборудования) рекомендуется проводить уточняющие тесты по выявлению:

1) относительного содержания Treg с экспрессией CD39;

2) относительного содержания популяций Т-клеток памяти: TNAIVE и TCM — у больных ВЗК; TEM, TCM, TEM — у пациентов с РС; TEM, TcytNAIVE, TcytEMRA — у больных РС;

3) абсолютного содержания Reg-клеток (MDSCs+Treg).

Обсуждение

Заболеваемость ИЗЗ неуклонно растёт — аутоиммунными заболеваниями болеет каждый 10-й взрослый человек [17]. Дебют ИЗЗ в детском возрасте происходит у 4–5% больных РС, у 15–20% больных ВЗК, у 30–50% больных РС [20–22]. В патогенезе ИЗЗ немаловажную роль играют клетки как врождённой, так и адаптивной иммунной системы [22–24]. Показана значимость баланса Th17-лимфоцитов и Т-регуляторных клеток и информативность их определения для оценки тяжести патологического процесса и эффективности биологической терапии при ИЗЗ, включая ВЗК, РС и РС [9, 25–27]. Баланс Th17-лимфоцитов и Treg контролируется различными иммунными механизмами, цитокинами и метаболическими процессами в клетках [28]. Для получения энергии Th17-лимфоциты используют в большей степени гликолиз, чем процессы окислительного фосфорилирования, а также синтез жирных кислот. В то же время в метаболизме Treg преобладают процессы окислительного фосфорилирования и окисления жирных кислот и в меньшей степени — гликолиз [29, 30]. Нарушения метаболических путей значимо изменяются при различных формах аутоиммунной патологии [31, 32]. Кроме того, на баланс Th17 и регуляторных Т-лимфоцитов влияют экспрессирующиеся на поверхности клеток эктонуклеотидазы. При воспалении из повреждённых клеток образуется в большом количестве внеклеточный АТФ, который активирует дифференцировку Th17-лимфоцитов [33]. Эктонуклеотидазы CD39 и CD73 катализируют метаболизм АТФ до аденозина [34, 35]. Активно изучаются миелоидные клетки-супрессоры, которые, с одной стороны, оказывают ингибирующее воздействие на клетки-эффекторы, а с другой стороны, стимулируют увеличение количества Treg [36–38]. Иммунная память обеспечивает иммунный гомеостаз, способствуя быстрому и эффективному ответу Т-клеток при повторном контакте с антигеном. Нарушение баланса между популяциями Т-клеток памяти и Treg приводит к прогрессированию различных форм патологии, включая аутоиммунные заболевания [39, 40]. Важную роль в иммунной регуляции адаптивного иммунитета и иммунной толерантности, баланса между эффекторными и регуляторными клетками играет NF-κB [41, 42]. Treg могут ингибировать активность других иммунных клеток, активируя путь NF-κB, поддерживая иммунный баланс и аутоотолерантность [43].

Широкое распространение для лечения ИЗЗ получили ГИБП, действие которых направлено на ингибирование пролиферации, миграции эффекторных Т-клеток, а также блокирование различных цитокинов (ФНО, ИЛ-17, -12 и -23, интегринов и др.). Несмотря на успешность применения ГИБП, у части больных возникает первичная и вторичная резистентность к препаратам, как это описано, например, при ВЗК [44, 45]. Понимание патогенетических путей развития ИЗЗ, раннее выявление больных с резистентностью к ГИБП, прогнозирование риска потери ответа на терапию позволит вовремя скорректировать терапию и снизить затраты на дорогостоящее лечение.

Разработанный алгоритм иммунологического обследования больных ИЗЗ позволяет прогнозировать ответ на терапию ГИБП и разработать индивидуальный план ведения пациента. Список разрешённых ГИБП для лечения больных ИЗЗ постоянно расширяется. Поэтому в перспективе алгоритм иммунологического обследования может быть дополнен другими информативными биомаркерами. Известно о пластичности популяций CD4⁺-Т-клеток и редифференцировке их в различные субпопуляции [46]. Описана двойная популяция Th17/Th1-лимфоцитов в инфильтратах воспалённой ткани, полученной от больных ВЗК и РС, обладающая более выраженными патогенными свойствами по сравнению с классическими Th17-клетками. Популяция Th17/Th1 может стать новым биомаркером при оценке активности воспалительного процесса и прогноза эффективности биологической терапии [47, 48].

Литература

(п.п. 1–7; 14; 17; 21–48 см. References)

- Курбатова О.В., Петричук С.В., Мовсисян Г.Б., Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Анушенко А.О. и др. Роль малых популяций лимфоцитов при формировании фиброза печени у детей с гликогеновой болезнью. *Российский иммунологический журнал*. 2023; 26(3): 337–44. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-10013-ROM> <https://elibrary.ru/fklrml>
- 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/yltkuh>
- Радыгина Т.В., Купцова Д.Г., Петричук С.В., Потапов А.С., Мурашкин Н.Н., Абдуллаева Л.М. и др. Содержание миелоидных клеток-супрессоров при аутоиммунных заболеваниях у детей. *Российский иммунологический журнал*. 2023; 26(3): 381–8. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-10044-COM> <https://elibrary.ru/jiiiodk>
- Радыгина Т.В., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Курбатова О.В., Фисенко А.П., Абдуллаева Л.М. и др. 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>
- Петричук С.В., Курбатова О.В., Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Фрейдлин Е.В. Метаболизм популяций лимфоцитов у здоровых детей и пациентов с иммунозависимыми заболеваниями. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; (2): 50–3. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-50-53> <https://elibrary.ru/iuthlg>
- Курбатова О.В., Радыгина Т.В., Купцова Д.Г., Петричук С.В., Мовсисян Г.Б., Потапов А.С. и др. Координация сигнального пути NF-κB и метаболизма лимфоцитов у детей с аутоиммунными заболеваниями. *Российский иммунологический журнал*. 2023; 26(4): 491–500. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-13800-COT> <https://elibrary.ru/zrvlew>

15. Курбатова О.В., Купцова Д.Г., Закиров Р.Ш., Радыхина Т.В., Мовсисян Г.Б., Фрейдлин Е.В. и др. Перспективы изучения иммунометаболизма в клинической практике. *Вестник Ташкентской медицинской академии*. 2023; 3(1): 98–104.
16. Лучинин А.С. Прогностические модели в медицине. *Клиническая онкогематология*. 2023; 16(1): 27–36. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2023-16-1-27-36> <https://elibrary.ru/uzeqzu>
18. Бойнова И.В., Самарина Д.В., Каторова А.В., Токарева Н.Г. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза в Российской Федерации. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; (5): 1–11. <https://doi.org/10.17513/spno.32006> <https://elibrary.ru/rxkcde>
19. Яблокова Е.А., Горелов А.В., Сичинава И.В., Борисова Е.В., Полотнянко Е.Ю., Грамматопуло М.И. и др. Течение внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016; (8): 62–6. <https://elibrary.ru/wxqeqx>
20. Жукова О.В., Касихина Е.И. Эпидемиологические аспекты псориаза у детей. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018; 17(5): 24–9. <https://doi.org/10.17116/klinderma201817051> <https://elibrary.ru/yqhjoh>

References

1. Califf R.M. Biomarker definitions and their applications. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2018; 243(3): 213–21. <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>
2. Costa J., Macaron G., Khaled K.J. Biomarkers in multiple sclerosis: An update. *Biomark. Neuropsychiatry*. 2023; 9: 100075. <https://doi.org/10.1016/j.bionps.2023.100075>
3. Amini Kadijani A., Asadzadeh Aghdaei H., Sorrentino D., Mirzaei A., Shahrokh S., Balahi H., et al. Transmembrane TNF- α density, but not soluble TNF- α Level, is associated with primary response to infliximab in inflammatory bowel disease. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2017; 8(9): e117. <https://doi.org/10.1038/ctg.2017.44>
4. Liu D., Saikam V., Skrada K.A., Merlin D., Iyer S.S. Inflammatory bowel disease biomarkers. *Med. Res. Rev.* 2022; 42(5): 1856–87. <https://doi.org/10.1002/med.21893>
5. Hsieh C.L., Yu S.J., Lai K.L., Chao W.T., Yen C.Y. IFN- γ , IL-17A, IL-4, and IL-13: Potential biomarkers for prediction of the effectiveness of biologics in psoriasis patients. *Biomedicines*. 2024; 12(5): 1115. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051115>
6. Aygnac X., Le Bars E., Duflos C., Hirtz C., Maleska Macieski A., Carra-Dallière C., et al. Serum GFAP in multiple sclerosis: correlation with disease type and MRI markers of disease severity. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 10923. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67934-2>
7. Offenheim R., Cruz-Correa O.F., Ganatra D., Gladman D.D. Candidate biomarkers for response to treatment in psoriatic disease. *J. Rheumatol.* 2024; 51(12): 1176–86. <https://doi.org/10.3899/jrheum.2024-0396>
8. Kurbatova O.V., Petrichuk S.V., Movsisyan G.B., Kuptsova D.G., Radygina T.V., Anushenko A.O., et al. Role of minor lymphocyte populations in development of liver fibrosis in children with glycogen storage disease. *Rossiiskiy immunologicheskii zhurnal*. 2023; 26(3): 337–44. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-10013-ROM> <https://elibrary.ru/fklrml> (in Russian)
9. 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)
10. Radygina T.V., Kuptsova D.G., Petrichuk S.V., Potapov A.S., Murashkin N.N., Abdullaeva L.M., et al. Content of myeloid-derived suppressor cells in autoimmune diseases in children. *Rossiiskiy immunologicheskii zhurnal*. 2023; 26(3): 381–8. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-10044-COM> <https://elibrary.ru/jiiodk> (in Russian)
11. Radygina T.V., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Kurbatova O.V., Fisenko A.P., Abdullaeva L.M., et al. The content of memory t-cells in children with immune-mediated inflammatory disease with varying effectiveness of biological therapy. *Rossiiskiy peditricheskii zhurnal*. 2025; 28(1): 23–32. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2025-28-1-23-32> <https://elibrary.ru/tenxvr> (in Russian)
12. Petrichuk S.V., Kurbatova O.V., Kuptsova D.G., Radygina T.V., Freidlin E.V. Metabolism of lymphocyte populations in healthy children and patients with immune-dependent diseases. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2023; (2): 50–3. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-50-53> <https://elibrary.ru/iuthlg> (in Russian)
13. Kurbatova O.V., Radygina T.V., Kuptsova D.G., Petrichuk S.V., Movsisyan G.B., Potapov A.S., et al. Coordination of the NF- κ B signaling pathway and lymphocyte metabolism in children with autoimmune diseases. *Rossiiskiy immunologicheskii zhurnal*. 2023; 26(4): 491–500. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-13800-COT> <https://elibrary.ru/zrvlew> (in Russian)
14. Cattalini M., Maduskuie V., Fawcett P.T., Brescia A.M., Rosé C.D. Predicting duration of beneficial effect of joint injection among children with chronic arthritis by measuring biomarkers concentration in synovial fluid at the time of injection. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008; 26(6): 1153–60.
15. Kurbatova O.V., Kuptsova D.G., Zakirov R.Sh., Radygina T.V., Movsisyan G.B., Freidlin E.V., et al. Prospects for studying immunometabolism in clinical practice. *Vestnik Tashkentskoy meditsinskoy akademii*. 2023; 3(1): 98–104. (in Russian)
16. Luchinin A.S. Prognostic models in medicine. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2023; 16(1): 27–36. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2023-16-1-27-36> <https://elibrary.ru/uzeqzu> (in Russian)
17. 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)
18. Boynova I.V., Samarina D.V., Katorova A.V., Tokareva N.G. Clinical and epidemiological features of multiple sclerosis in the Russian Federation. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022; (5): 1–11. <https://doi.org/10.17513/spno.32006> <https://elibrary.ru/rxkcde> (in Russian)
19. Yablokova E.A., Gorelov A.V., Sichinava I.V., Borisova E.V., Polotnyanko E.Y., Grammatopulo M.I., et al. For extraintestinal manifestations of INFL ammatory bowel disease in children. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2016; (8): 62–6. <https://elibrary.ru/wxqeqx> (in Russian)
20. Zhukova O.V., Kasikhina E.I. Epidemiological aspects of psoriasis in children. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2018; 17(5): 24–9. <https://doi.org/10.17116/klinderma201817051> <https://elibrary.ru/yqhjoh> (in Russian)
21. de Souza H.S., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 13(1): 13–27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>
22. Chiricozzi A., Romanelli P., Volpe E., Borsellino G., Romanelli M. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(1): 179. <https://doi.org/10.3390/ijms19010179>
23. Conrad C., Gilliet M. Psoriasis: from pathogenesis to targeted therapies. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018; 54(1): 102–13. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8668-1>
24. Dulic S., Toldi G., Sava F., Kovács L., Molnár T., Milassin Á., et al. Specific T-cell subsets can predict the efficacy of anti-TNF treatment in inflammatory bowel diseases. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 2020; 68(2): 12. <https://doi.org/10.1007/s00005-020-00575-5>
25. Georgescu S.R., Tampa M., Caruntu C., Sarbu M.I., Mitran C.I., Mitran M.I., et al. Advances in understanding the immunological pathways in psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(3): 739. <https://doi.org/10.3390/ijms20030739>
26. Jamshidian A., Shaygannejad V., Pourazar A., Zarkesh-Esfahani S.H., Gharagozloo M. Biased Treg/Th17 balance away from regulatory toward inflammatory phenotype in relapsed multiple sclerosis and its correlation with severity of symptoms. *J. Neuroimmunol.* 2013; 262(1-2): 106–12. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2013.06.007>
27. Hu H., Li H., Li R., Liu P., Liu H. Re-establishing immune tolerance in multiple sclerosis: focusing on novel mechanisms of mesenchymal stem cell regulation of Th17/Treg balance. *J. Transl. Med.* 2024; 22(1): 663. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05450-x>
28. Zhang S., Gang X., Yang S., Cui M., Sun L., Li Z., et al. The alterations in and the role of the Th17/Treg balance in metabolic diseases. *Front. Immunol.* 2021; 12: 678355. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.678355>
29. Tomaszewicz M., Ronowska A., Zieliński M., Jankowska-Kulawy A., Trzonkowski P. T regulatory cells metabolism: The influence on functional properties and treatment potential. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1122063. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1122063>

30. Shyer J.A., Flavell R.A., Bailis W. Metabolic signaling in T cells. *Cell Res.* 2020; 30(8): 649–59. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0379-5>
31. Pålsson-McDermott E.M., O'Neill L.A.J. Targeting immunometabolism as an anti-inflammatory strategy. *Cell Res.* 2020; 30(4): 300–14. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0291-z>
32. Yang W., Yu T., Cong Y. CD4⁺ T cell metabolism, gut microbiota, and autoimmune diseases: implication in precision medicine of autoimmune diseases. *Precis. Clin. Med.* 2022; 5(3): pbac018. <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbac018>
33. Vuerich M., Harshe R.P., Robson S.C., Longhi M.S. Dysregulation of adenosinergic signaling in systemic and organ-specific autoimmunity. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(3): 528. <https://doi.org/10.3390/ijms20030528>
34. Zeng J., Ning Z., Wang Y., Xiong H. Implications of CD39 in immune-related diseases. *Int. Immunopharmacol.* 2020; 89(Pt. A): 107055. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107055>
35. Di Virgilio F., Sarti A.C., Coutinho-Silva R. Purinergic signaling, DAMPs, and inflammation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2020; 318(5): C832–5. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00053.2020>
36. Millrud C.R., Bergenfelz C., Leandersson K. On the origin of myeloid-derived suppressor cells. *Oncotarget.* 2017; 8(2): 3649–65. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12278>
37. Xu D., Li C., Xu Y., Huang M., Cui D., Xie J. Myeloid-derived suppressor cell: A crucial player in autoimmune diseases. *Front. Immunol.* 2022; 13: 1021612. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1021612>
38. Sadeghi M., Dehnavi S., Sharifat M., Amiri A.M., Khodadadi A. Innate immune cells: Key players of orchestra in modulating tumor microenvironment (TME). *Heliyon.* 2024; 10(5): e27480. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27480>
39. 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>
40. 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>
41. Zaidi D., Wine E. Regulation of nuclear factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of activated B cells (NF-κB) in inflammatory bowel diseases. *Front. Pediatr.* 2018; 6: 317. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00317>
42. 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; 143(4): 1302–10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.1011>
43. Guo Q., Jin Y., Chen X., Ye X., Shen X., Lin M., et al. NF-κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal Transduct. Target Ther.* 2024; 9(1): 53. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01757-9>
44. Marsal J., Barreiro-de Acosta M., Blumenstein I., Cappello M., Bazin T., Sebastian S. Management of non-response and loss of response to anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *Front. Med. (Lausanne).* 2022; 9: 897936. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.897936>
45. Privitera G., Pugliese D., Rapaccini G.L., Gasbarrini A., Armuzzi A., Guidi L. Predictors and early markers of response to biological therapies in inflammatory bowel diseases. *J. Clin. Med.* 2021; 10(4): 853. <https://doi.org/10.3390/jcm10040853>
46. Brescia C., Audia S., Pugliano A., Scaglione F., Iuliano R., Trapasso F., et al. Metabolic drives affecting Th17/Treg gene expression changes and differentiation: impact on immune-microenvironment regulation. *APMIS.* 2024; 132(12): 1026–45. <https://doi.org/10.1111/apm.13378>
47. Cerboni S., Gehrmann U., Preite S., Mitra S. Cytokine-regulated Th17 plasticity in human health and diseases. *Immunology.* 2021; 163(1): 3–18. <https://doi.org/10.1111/imm.13280>
48. Quirant-Sánchez B., Presas-Rodríguez S., Mansilla M.J., Teniente-Serra A., Hervás-García J.V., Brieva L., et al. Th1Th17_{CM} lymphocyte subpopulation as a predictive biomarker of disease activity in multiple sclerosis patients under dimethyl fumarate or fingolimod treatment. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 8147803. <https://doi.org/10.1155/2019/8147803>

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; **Фисенко Андрей Петрович** доктор мед. наук, проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, director@nczd.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, вед. науч. сотр., лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, врач клинико-диагностической лаборатории диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, putintseva@mail.ru; **Анущенко Антон Олегович**, врач гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Anoushenko@gmail.com; **Опрятин Леонид Андреевич**, канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог, отд-ние дерматологии и аллергологии, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, opryatyn.l@gmail.com; **Абдуллаева Луизат Муслимовна**, мл. науч. сотр., лаб. редких наследственных болезней у детей Медико-генетического центра, врач-невролог, отд-ние психоневрологии и нейрореабилитации Центра детской психоневрологии, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, instorm@inbox.ru; **Потапов Александр Сергеевич**, доктор мед. наук, проф., начальник центра воспалительных заболеваний кишечника ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии, ФГАОУ 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, врач дерматовенеролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ 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; **Кузенкова Людмила Михайловна**, доктор мед. наук, проф., начальник центра детской психоневрологии, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, kuzenkova@nczd.ru