

## МЕТАБОЛИЗМ ЛИМФОЦИТОВ И УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Радыгина Т.В.<sup>1</sup>, Курбатова О.В.<sup>1</sup>, Купцова Д.Г.<sup>1</sup>, Петричук С.В.<sup>1</sup>,  
Фисенко А.П.<sup>1</sup>, Мовсисян Г.Б.<sup>1</sup>, Абдуллаева Л.М.<sup>1</sup>, Потапов А.С.<sup>1,3</sup>,  
Мурашкин Н.Н.<sup>1,2,3</sup>, Парахина Д.В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Резюме.** В последние десятилетия отмечен рост заболеваемостью аутоиммунными заболеваниями (АИЗ) среди взрослых и детей. В основе иммунопатогенеза АИЗ лежит дисбаланс между аутоагрессивными и регуляторными клетками (Treg), который регулируется метаболическими сигнальными путями и цитокиновым микроокружением. Понимание механизмов иммунометаболизма открывает новые возможности терапии пациентов с АИЗ. Цель – оценить активность дегидрогеназ лимфоцитов, сопряженных с ОXPHOS и гликолизом в зависимости от уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у детей с АИЗ.

Обследовано 324 ребенка с АИЗ: 80 – болезнь Крона (БК), 53 – язвенный колит (ЯК), 89 – псориаз (ПС), 66 – рассеянный склероз (РС), 36 – аутоиммунный гепатит (АИГ). Активность митохондриальных дегидрогеназ (сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГФДГ)) оценивали иммуноцитохимическим методом с использованием проточной цитометрии. Уровень цитокинов (ЦК) в сыворотках крови определяли мультиплексным анализом.

В каждой исследованной группе детей выявлены ЦК с наибольшими значениями в обострении и в ремиссии заболевания. Максимальные значения ЦК были у пациентов в обострении: для БК, ЯК, ПС, РС – IL-23; АИГ – IL-27. Оценка комплексов цитокинов, ассоциированных с клетками показала достоверные отличия между пациентами в обострении / ремиссии: БК, ЯК и ПС – M1(IL-1+IL-6+TNF $\alpha$ ), cTh1 (IFN $\gamma$ +IL-12p70+TNF $\beta$ +IL-2), cTh2 (IL-4+IL-5+IL-10+IL-13+IL-17E/IL-25+IL-33), cTh17

### Адрес для переписки:

Радыгина Татьяна Вячеславовна  
ФГАУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр здоровья детей»  
119991, Россия, Москва,  
Ломоносовский пр., 2, стр. 1.  
Тел.: 8 (499) 134-13-98.  
Факс: 8 (499) 134-70-01.  
E-mail: radigina.tv@nczd.ru

### Address for correspondence:

Tatiana V. Radygina  
National Medical Research Center of Children's Health  
2 Lomonosovskiy Ave, Bldg 1  
Moscow  
119991 Russian Federation  
Phone: +7 (499) 134-13-98.  
Fax: +7 (499) 134-70-01.  
E-mail: radigina.tv@nczd.ru

### Образец цитирования:

Т.В. Радыгина, О.В. Курбатова, Д.Г. Купцова,  
С.В. Петричук, А.П. Фисенко, Г.Б. Мовсисян,  
Л.М. Абдуллаева, А.С. Потапов, Н.Н. Мурашкин,  
Д.В. Парахина «Метаболизм лимфоцитов и уровень  
циркулирующих цитокинов у детей с аутоиммунными  
заболеваниями» // Медицинская иммунология, 2024.  
Т. 26, № 5. С. 1017-1024.  
doi: 10.15789/1563-0625-LMA-16773

© Радыгина Т.В. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

T.V. Radygina, O.V. Kurbatova, D.G. Kuptsova,  
S.V. Petrichuk, A.P. Fisenko, G.B. Movsisyan,  
L.M. Abdullaeva, A.S. Potapov, N.N. Murashkin,  
D.V. Parakhina "Lymphocyte metabolism and the level of  
circulatory cytokines in children with autoimmune disease",  
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,  
2024, Vol. 26, no. 5, pp. 1017-1024.  
doi: 10.15789/1563-0625-LMA-16773

© Radygina T.V. et al., 2024

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-LMA-16773

(IL-1 $\beta$ +IL-6+IL-17A+IL-17F+IL-21+IL-22+IL-23); PC – M1, cTh1, cTh2; АИГ – cTh2. Активность СДГ в ремиссии АИЗ отличалась между патологиями в CD4<sup>+</sup> клетках, Th17 и Treg. В обострении АИЗ отличия были в Treg между пациентами с ЯК и ПС. Наибольшая активность ГФДГ в обострении наблюдалась у БК в CD4<sup>+</sup> лимфоцитах, Th17 и Treg. Соотношение СДГ/ГФДГ в Т-лимфоцитах у детей с БК в обострении и ремиссии было наименьшим и достоверно ниже, чем при ЯК, ПС, РС, АИГ и условно здоровых детей. В группе детей с низким соотношением СДГ/ГФДГ были достоверно увеличены уровни CCL20/MIP3 $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ .

Выявлены информативные цитокиновые комплексы у детей с АИЗ различной этиологии. Показана взаимосвязь метаболической активности лимфоцитов и уровня циркулирующих цитокинов.

*Ключевые слова:* дегидрогеназы, Th17-лимфоциты, Treg, гликолиз, цитокины, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз, псориаз, аутоиммунный гепатит, дети

## LYMPHOCYTE METABOLISM AND THE LEVEL OF CIRCULATORY CYTOKINES IN CHILDREN WITH AUTOIMMUNE DISEASE

Radygina T.V.<sup>a</sup>, Kurbatova O.V.<sup>a</sup>, Kuptsova D.G.<sup>a</sup>, Petrichuk S.V.<sup>a</sup>, Fisenko A.P.<sup>a</sup>, Movsisyan G.B.<sup>a</sup>, Abdullaeva L.M.<sup>a</sup>, Potapov A.S.<sup>a, c</sup>, Murashkin N.N.<sup>a, b, c</sup>, Parakhina D.V.<sup>a</sup>

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

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

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

**Abstract.** In recent decades, there has been an increase in the incidence of autoimmune diseases (AID) among adults and children. The immunopathogenesis of AID is based on an imbalance between autoaggressive and regulatory cells (Tregs), which is regulated by metabolic signaling pathways and the cytokine microenvironment. Understanding the mechanisms of immunometabolism opens up new possibilities for the treatment of patients with AID. The aim was to evaluate the activity of lymphocyte dehydrogenases associated with OXPHOS and glycolysis, depending on the level of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in children with AID.

324 children with AID were examined: 80 – Crohn's disease (CD), 53 – ulcerative colitis (UC), 89 – psoriasis (PS), 66 – multiple sclerosis (MS), 36 – autoimmune hepatitis (AIH). Activity of mitochondrial dehydrogenases (succinate dehydrogenase (SDH) and glycerol-3-phosphate dehydrogenase (GPDH)) were evaluated by immunocytochemical method using flow cytometry. The level of cytokines (CC) in blood sera was determined by multiplex analysis.

In each studied group of children, CC with the highest values in exacerbation and remission of the disease were identified. The maximum values of CC were in patients with exacerbation: CD, UC, PS, MS – IL-23; AIH – IL-27. Evaluation of cytokine complexes associated with cells showed significant differences between patients in exacerbation/remission: CD, UC and PS – M1(IL-1+IL-6+TNF $\alpha$ ), cTh1(IFN $\gamma$ +IL-12p70+TNF $\beta$ +IL-2), cTh2 (IL-4+IL-5+IL-10+IL-13+IL-17E/IL-25+IL-33), cTh17 (IL-1 $\beta$ +IL-6+IL-17A+IL-17F+IL-21+IL-22+IL-23); MS – M1, cTh1, cTh2; AIH – cTh2. SDH activity in AID remission differed between pathologies in CD4<sup>+</sup> cells, Th17 and Tregs. In exacerbation of AID, there were differences in Tregs between patients with UC and PS. The highest GPDH activity in exacerbation was observed in CD4<sup>+</sup> lymphocytes, Th17 and Tregs in CD. The ratio of SDH/GPDH in T-lymphocytes in children with CD in exacerbation and remission was lowest and significantly lower than in UC, PS, MS, AIH and apparently healthy children. In the group of children with a low SDH/GPDH ratio, the levels of CCL20/MIP3 $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-1 $\beta$ , and TNF $\alpha$  were significantly increased. Conclusions. Informative cytokine complexes were identified in children with AID. The relationship between the metabolic activity of lymphocytes and the level of circulating cytokines is shown.

*Keywords:* dehydrogenases, Th17 lymphocytes, Tregs, glycolysis, cytokines, inflammatory bowel diseases, multiple sclerosis, psoriasis, autoimmune hepatitis, children

## Введение

Заболеваемость и распространенность аутоиммунными заболеваниями (АИЗ) неуклонно растет как у взрослых, так и у детей, что является серьезной проблемой здравоохранения [6]. АИЗ возникают в результате aberrантных иммунных реакций, направленных против собственных тканей и приводящих к чрезмерной активации воспаления. Патогенез ряда АИЗ имеет относительно общий механизм, обусловленный активацией аутоагрессивных популяций лимфоцитов (Th1, Th17) и выработкой ими провоспалительных цитокинов (ЦК) на фоне снижения функции Т-регуляторных клеток (Treg) [1, 5]. Баланс Th17/Treg регулируется цитокиновым микроокружением и клеточными метаболическими сигнальными путями. Наивные CD4<sup>+</sup> Т-клетки могут дифференцироваться в провоспалительные Th17 или противовоспалительные Treg-клетки в соответствии со специфическим цитокиновым микроокружением [14]. Показано, что дифференцировка клеток Th17 индуцируется под действием IL-6, IL-21, IL-23, IL-1 $\beta$  и TGF- $\beta$  [13]. Провоспалительные цитокины IL-6, IL-21 и IL-23 активируют STAT3, индуцируя экспрессию гена *RORC* и стимулируя Т-клетки к дифференцировке Th17 клеток [15].

В тоже время известно, что фенотип лимфоцитов и их функции определяются метаболическим профилем [4]. В отсутствие воспаления клетки используют источники энергии (АТФ), вырабатываемые в основном посредством окислительного фосфорилирования (ОХРНOS) из липидов или глюкозы, для производства АТФ и удовлетворения своих основных метаболических потребностей [7]. При воспалении происходит метаболическое переключение в иммунных клетках, вызывающее усиление аэробного гликолиза, который регулирует баланс между воспалительными и регуляторными иммунными фенотипами [8]. Циркулирующие цитокины напрямую контролируют интенсивность метаболизма лимфоцитов. Показано, например, что IL-2 оказывает двойственный эффект, активируя как эффекторные, так и регуляторные клетки. В Th1-клетках IL-2 способствует передаче сигналов от STAT5 через путь PI3K/Akt/mTOR, активируя анаболический метаболизм и обеспечивая пролиферацию и поддержание эффекторной функции Т-лимфоцитов. Помимо этого, IL-2 необходим для развития Treg в тимусе, а также для пролиферации и поддержания Treg на периферии [12]. Кроме того, показано, что активация IL-2 пути STAT5 негативно регулирует Т-фолликулярные хелперные клетки (Tfh) и дифференцировку клеток Th17, уменьшая выработку IL-17, что в целом снижает провоспалительные реакции [9]. Ингибирование гликолиза в CD4<sup>+</sup>Т-клетках с помощью

циклин-зависимой киназы 7 (CDK7) приводит к ингибированию дифференцировки Th17/Th1 и к снижению тяжести IL-23-опосредованного псориаза в эксперименте на мышинной модели [10]. Известно, что снижение уровня гликолиза в CD4<sup>+</sup>Т-клетках может не только ингибировать дифференцировку эффекторных клеток, но и способствовать дифференцировке регуляторных. Treg усиливают свою регуляторную функцию за счет секреции противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF- $\beta$ , замедляя прогрессирование аутоиммунных заболеваний, [11]. Таким образом, воздействие на метаболизм клетки может быть важным инструментом для управления иммунной системой и контроля воспаления при АИЗ. Понимание механизмов и способов воздействия на метаболическое перепрограммирование открывает новые возможности для таргетной терапии пациентов с АИЗ.

**Цель исследования** – оценить активность дегидрогеназ лимфоцитов, сопряженных с ОХРНOS и гликолизом в зависимости от уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у детей с АИЗ.

## Материалы и методы

Обследовано 324 ребенка в возрасте от 4 до 18 лет с аутоиммунными заболеваниями на фоне патогенетической терапии, находящихся на лечении в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России: болезнь Крона (БК, n = 80), язвенный колит (ЯК, n = 53), псориаз (ПС, n = 89), рассеянный склероз (РС, n = 66), аутоиммунный гепатит (АИГ, n = 36). Пациенты были разделены на группы обострение /ремиссия в зависимости от клинических индексов активности PCDIA для БК (PCDIA > 10 – обострение, PCDIA  $\leq$  10 – ремиссия), PUCAI для ЯК (PUCAI > 10 – обострение, PUCAI  $\leq$  10 – ремиссия), индекса площади поражения PASI для ПС (PASI > 10 – обострение, PASI  $\leq$  10 – ремиссия), по наличию очагов демиелинизации на МРТ для пациентов с РС (активные очаги – обострение, без активных очагов – ремиссия), по уровню трансаминаз печени (АЛТ/АСТ > 40 – обострение). Обследование выполнено согласно этическим нормам и одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Для исследования использовали периферическую кровь. Активность митохондриальных дегидрогеназ (сукцинатдегидрогеназы (СДГ) – фермента цикла Кребса и II этапа ОХРНOS, глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГФДГ) – фермента, отражающего интенсивность гликолиза) оценивали иммуноцитохимическим методом в выделенных и пермеабиллизированных лимфоцитах [2]. Исследование уровня цитокинов в сыворотках крови проводили мульти-

плексным анализом с использованием набора MILLIPLEX MAP Human Th17 Magnetic Bead Panel (EMD Millipore Corporation, США) в соответствии с инструкцией производителя на проточном флуориметре Bio-Plex™-200 Assay System (Bio-Rad, США). Анализ полученных данных проводили с применением программного обеспечения xPONENT 4.2 и Milliplex Analyst 5.1. Панель исследованных цитокинов включала: IL-17F, GM-CSF, IFN $\gamma$ , IL-10, CCL20/MIP3 $\alpha$ , IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-22, IL-9, IL-1 $\beta$ , IL-33, IL-2, IL-21, IL-4, IL-23, IL-5, IL-6, IL-17E/IL-25, IL-27, IL-31, TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , IL-28A. Результаты цитокинов были представлены в пг/мл. Был проведен анализ отдельных цитокинов и цитокинов, ассоциированных с определенными клетками: макрофагальные – IL-1+IL-6+TNF $\alpha$  (M1), IFN $\gamma$ +IL-12p70+TNF $\beta$ +IL-2 (сTh1), IL-4+IL-5+IL-10+IL-13+IL-17E/IL-25+IL-33 (сTh2), IL-1 $\beta$ +IL-6+IL-17A+IL-17F+IL-21+IL-22+IL-23 (сTh17) [3].

Для разделения состояний обострение/ремиссия проведена z-стандартизация (z-score) для всех исследованных цитокиновых комплексов (ЦКК). Нормализованный показатель Z рассчитан по формуле:

$$Z = (x_i - \mu) / \sigma,$$

где Z – стандартизованная оценка,  $x_i$  – исходный элемент выборки,  $\mu$  – среднее арифметическое по группе,  $\sigma$  – стандартное отклонение по группе.

Статистическая обработка проведена с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Описательная статистика представлена в виде медианы (нижние и верхние квартили) – Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ), среднего (стандартная ошибка среднего) –  $M \pm m$ . Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни ( $p < 0,05$  – статистически значимые).

## Результаты и обсуждение

Анализ уровня циркулирующих цитокинов у пациентов с АИЗ показал широкий диапазон измеряемых показателей и в каждой исследованной патологии были цитокины с максимальными концентрациями. Для БК максимальные значения выявлены для IL-23 Me – 2753 (1407-7009) pg/mL – у пациентов в обострении, Me – 769,7 (388,6-1343) pg/mL – у пациентов в ремиссии; для ЯК IL-23 Me – 1535 (1120-3661) pg/mL – у пациентов в обострении, Me – 769,7 (610,6-1008,6) pg/mL – у пациентов в ремиссии; для ПС IL-23 Me – 2367 (1343-4515) pg/mL – у пациентов в обострении, Me – 897,1 (706-1025) pg/mL – у пациентов в ремиссии; для РС у пациентов в обострении IL-23 Me – 928,9 (8-1343) pg/mL и IL-27 Me – 519 (395-746) pg/mL, у пациентов в ремиссии

IL-23 Me – 84 (8-1025) pg/mL I и 127 Me – 559 (335-861) pg/mL; для АИГ IL-27 Me – 11279 (9421-13297) pg/mL – у пациентов в обострении, Me – 11408 (10074-13216) pg/mL – у пациентов в ремиссии. При БК все исследованные ЦК достоверно выше в обострении, чем в ремиссии. Аналогичная ситуация была при ЯК за исключением IL-1 $\beta$ . При ПС достоверных отличий между состояниями обострение/ремиссия не выявлено для цитокинов CCL20/MIP3 $\alpha$ , IL-15, IL-1 $\beta$ . При РС достоверные отличия выявлены между состояниями обострение/ремиссия для GM-CSF, IL-12p70, IL-9, IL-21, IL-5, IL-6, IL-17E/IL-25, TNF $\beta$ , IL-28A. При АИГ достоверные отличия выявлены для IL-12p70, IL-15, TNF $\alpha$ , IL-2.

Для выявления наибольшего вклада клеток-продуцентов ЦК в иммунопатогенез заболеваний нами была применена Z-стандартизация, которая позволила объединить исследованные ЦК в комплексы, ассоциированные с клетками.

Получены достоверные отличия для комплексов M1, сTh1, сTh2, сTh17 при БК, ЯК и ПС ( $p < 0,001$ ). Для пациентов с РС достоверные отличия получены для M1 ( $p = 0,002$ ), сTh1 ( $p = 0,002$ ), сTh2 ( $p < 0,001$ ). Для пациентов с АИГ достоверные отличия получены для сTh2 ( $p = 0,015$ ). Наиболее значимые ЦКК, отличающиеся для состояний обострение/ремиссия представлены на рисунке 1. Среди анализируемых патологий наибольшие значения для ЦКК получены для пациентов с ПС, а наименьшие для пациентов с АИГ.

Была проанализирована активность внутриклеточных дегидрогеназ СДГ и ГФДГ у пациентов с АИГ в состоянии обострения и ремиссии (табл. 1).

Значимых отличий по активности СДГ между группами пациентов в обострении в CD4<sup>+</sup> клетках, Th17 клетках и Treg выявлено не было за исключением активности в Treg между пациентами с ЯК и ПС (активность у пациентов с ПС была достоверно выше, чем для ЯК). Однако, в состоянии ремиссии активность СДГ отличалась между патологиями. Наибольшая активность ГФДГ наблюдалась у пациентов с БК относительно всех патологий в CD4<sup>+</sup> лимфоцитах, Th17 и Treg у пациентов в состоянии обострения. В состоянии ремиссии выявлено повышение активности СДГ в Treg у детей с ПС и РС (табл. 1). Соотношение СДГ/ГФДГ в Т-лимфоцитах у пациентов с БК было наименьшим и составляло в обострении – Me = 1,1 (1,005-1,196), в ремиссии – Me = 1,096 (1,013-1,168) и было достоверно ниже, чем у детей с ЯК, ПС, РС и АИГ ( $p < 0,01$ ) и чем у условно здоровых детей (Me = 1,15 (1,07-1,25),  $p < 0,05$ ). Таким образом, снижение соотношения СДГ/ГФДГ отражает повышение интенсивности процессов гликолиза, что согласуется с изменениями метаболизма клеток при воспалении [8].

ТАБЛИЦА 1. АКТИВНОСТЬ СДГ И ГФДГ В ЛИМФОЦИТАХ У ПАЦИЕНТОВ В ОБОСТРЕНИИ И РЕМИССИИ АИЗ

TABLE 1. ACTIVITY OF SDG AND GFDH IN LYMPHOCYTES IN PATIENTS IN EXACERBATION AND REMISSION OF AID

Популяция Population	БК-1 CD (n = 48)	ЯК-2 UC (n = 33)	ПС-3 PS (n = 30)	РС-4 MS (n = 34)	АИГ-5 AIH (n = 16)
<b>Активность СДГ и ГФДГ в лимфоцитах у пациентов в обострении</b> Activity of SDG and GFDG in lymphocytes in patients with exacerbation					
<b>CD4</b> СДГ/SDG	181 168-193	179 165-192	184,8 169-187	184* 170-196	182,8 175-192
<b>CD4</b> ГФДГ/GFDG	163 145-176	145,9* 134-156	151 129-160	140 138-162	146* 144-150
	$p_{12} = 0,012$		$p_{13} = 0,004$	$p_{14} = 0,028$	$p_{15} = 0,016$
<b>Th17</b> СДГ/SDG	175 161-190	173,4 164-183	170 157-185	181,7* 162-192	176,2 168-187
<b>Th17</b> ГФДГ/GFDG	162,1 141-176	143,3 133,7-156*	156 134-162	139 137-163	144* 143-149
	$p_{12} = 0,020$		$p_{13} = 0,027$	$p_{14} = 0,034$	$p_{15} = 0,027$
<b>Treg</b> СДГ/SDG	186 171-197	179,7 168-194	181* 174-195	188,4* 174-194	186,7 180-194
<b>Treg</b> ГФДГ/GFDG	172,4 157-186	151,9* 141-166	162,3 142-168	152,2 143-185	156,8* 156-161
	$p_{12} = 0,02$		$p_{13} = 0,0007$	$p_{14} = 0,090$	$p_{15} = 0,005$
Популяция Population	БК CD (n = 32)	ЯК UC (n = 20)	ПС PS (n = 59)	РС MS (n = 32)	АИГ AIH (n = 16)
<b>Активность СДГ и ГФДГ в лимфоцитах у пациентов в ремиссии</b> Activity of SDG and GFDG in lymphocytes in patients with remission					
<b>CD4</b> СДГ/SDG	184 164-195	198 177-212	178 168-183	200* 190-201	189 180-197
		$p_{23} = 0,006$	$p_{34} = 0,002$		$p_{35} = 0,0006$
<b>CD4</b> ГФДГ/GFDG	163 151-167	177* 148-182	138 137-165	163 161-171	155* 146-157
	$p_{13} = 0,0004$	$p_{23} = 0,001$		$p_{45} = 0,033$	
<b>Th17</b> СДГ/SDG	177 154-194	184,7 162-204	169,8 161-181	192,9* 188-201	183,7 173-193
			$p_{34} = 0,001$		$p_{35} = 0,001$
<b>Th17</b> ГФДГ/GFDG	159 150-166	172,3 152-184*	140 138-170	170 131-186	153* 145-156
	$p_{13} = 0,006$	$p_{23} = 0,004$			
<b>Treg</b> СДГ/SDG	187 170-193	209 179-212	196* 187-201	204* 194-207	192 184-199
	$p_{14} = 0,017$	$p_{23} = 0,012$	$p_{13} = 0,0001$	$p_{45} = 0,047$	
<b>Treg</b> ГФДГ/GFDG	171 159-175	185* 146-188	146 144-175	174 168-185	165* 157-167
	$p_{13} = 0,001$	$p_{23} = 0,004$		$p_{45} = 0,025$	$p_{35} = 0,027$

Примечание. p – достоверность отличий между группами, 1 – группа БК, 2 – группа ЯК, 3 – группа ПС, 4 – группа РС, 5 – группа АИГ; \* отмечены достоверные отличия между состоянием обострения и ремиссии.

Note. p is the reliability of differences between groups; 1, CD group; 2, UC group; 3, the PS group; 4, MS group; 5, AIH group; \*, significant differences between the state of exacerbation and remission were noted.

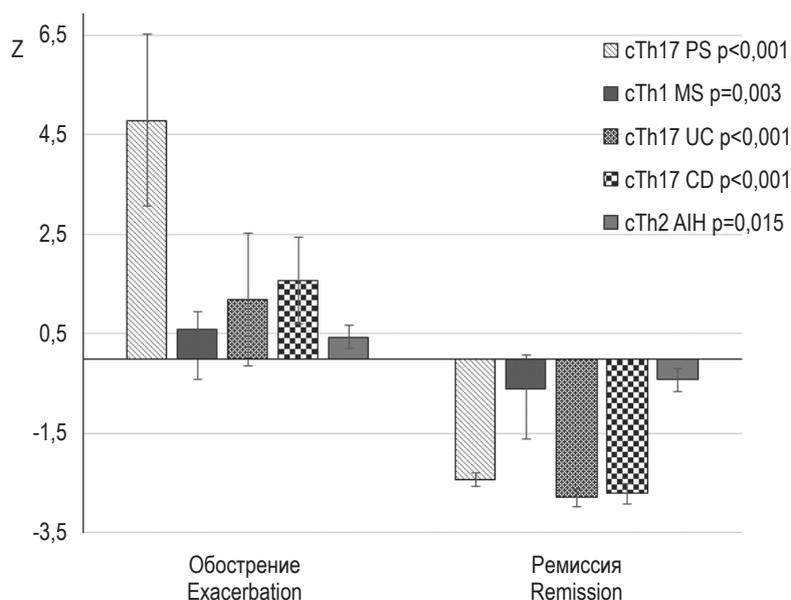


Рисунок 1. Цитокиновые комплексы, ассоциированные с различными популяциями лимфоцитов, при обострении и ремиссии у детей с АИЗ

Figure 1. Cytokine complexes associated with different lymphocyte populations during exacerbation and remission in children with AID

На основании полученных данных были сформированы 2 группы пациентов с АИЗ. В 1 группу вошли пациенты, у которых соотношение СДГ/ГФДГ было сопоставимо с показателями условно-здоровых детей и составляло  $Me = 1,21$  (1,17-1,34) при СДГ  $Me = 187$  (181-192) усл.ед и ГФДГ  $Me = 155$  (136-164) усл. ед. Вторую группу составили дети, у которых соотношение СДГ/ГФДГ было снижено относительно условно-здоровых детей и составляло  $Me = 0,97$  (0,93-0,98) при СДГ  $Me = 158$  (148-162) усл.ед и ГФДГ  $Me = 164$  (162-

170) усл. ед. Анализ циркулирующих ЦК показал достоверное увеличение CCL20/MIP3 $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  во второй группе (табл. 2).

Данный факт подтверждает сопряженность метаболизма иммунных клеток и цитокинового микроокружения [14]. При повышении процессов гликолиза и снижении процессов OXPHOS можно ожидать увеличение уровня основных провоспалительных цитокинов, в частности, IFN $\gamma$ , IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ .

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СДГ/ГФДГ В ПОПУЛЯЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С АИЗ (пг/мл)

TABLE 2. CYTOKINE CONCENTRATIONS DEPENDING ON SDH/GFDH IN THE T LYMPHOCYTE POPULATION IN PATIENTS WITH AID (pg/mL)

Цитокины Cytokines	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Достоверность Reliability
CCL20/MIP3 $\alpha$	31,7 25,6-50,7	62,5 33,1-73,2	$p = 0,01$
IFN $\gamma$	3,19 3,0-4,6	4,3 3,1-12,9	$p = 0,045$
IL-12p70	2,2 2,0-2,8	2,7 2,4-5,9	$p = 0,039$
IL-13	100,1 68,9-170,9	200,8 91,5-270,6	$p = 0,011$
IL-17A	0,49 0,21-0,84	0,85 0,41-7,1	$p = 0,005$
IL-1 $\beta$	0,55 0,24-1,46	1,24 0,71-2,25	$p = 0,025$
TNF $\alpha$	12,2 9,7-20,2	20,2 15,6-74,7	$p = 0,013$

## Заключение

Уровень циркулирующих цитокинов и цитокиновых комплексов, ассоциированных с иммунными клетками, могут быть использованы в качестве дополнительного критерия оценки

активности воспалительного процесса у детей с АИЗ. Выявлены наиболее информативные цитокиновые комплексы у детей с АИЗ различной этиологии. Показана взаимосвязь метаболической активности лимфоцитов и уровня циркулирующих цитокинов.

## Список литературы / References

1. Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Мурашкин Н.Н., Фрейдлин Е.В., Курбатова О.В., Петричук С.В. Особенности содержания цитокинов и хемокинов в сыворотке крови у детей с вульгарным псориазом // Цитокины и воспаление, 2023. Т. 20, № 1. С. 18-24. [Kuptsova D.G., Radygina T.V., Murashkin N.N., Freidlin E.V., Kurbatova O.V., Petrichuk S.V. Peculiarities of cytokine and chemokine content in blood serum of children with psoriasis vulgaris. *Tsitokiny i vospaleniye = Cytokines and Inflammation*, 2023, Vol. 20. no. 1, pp. 18-24. (In Russ.)]
2. Курбатова О.В., Радыгина Т.В., Купцова Д.Г., Петричук С.В., Мовсисян Г.Б., Потапов А.С., Мурашкин Н.Н., Абдуллаева Л.М., Фисенко А.П. Координация сигнального пути NF-κB и метаболизма лимфоцитов у детей с аутоиммунными заболеваниями // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 491-500. [Kurbatova O.V., Radygina T.V., Kuptsova D.G., Petrichuk S.V., Movsisyan G.B., Potapov A.S., Murashkin N.N., Abdullaeva L.M., Fisenko A.P. Coordination of the NF-κB signaling pathway and lymphocyte metabolism in children with autoimmune diseases. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26. no. 4, pp. 491-500. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-13800-COT.
3. Радыгина Т.В., Фисенко А.П., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Курбатова О.В., Фрейдлин Е.В., Потапов А.С., Мурашкин Н.Н., Бурсагова Б.И., Абдуллаева Л.М., Семикина Е.Л. Изменения цитокиновых комплексов у детей с аутоиммунными заболеваниями при разной эффективности их биологической терапии // Российский педиатрический журнал, 2023. Т. 26, № 6. С. 390-398. [Radygina T.V., Fisenko A.P., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Kurbatova O.V., Freydlin E.V., Potapov A.S., Murashkin N.N., Bursagova B.I., Abdullaeva L.M., Semikina E.L. Changes in cytokine complexes in children with autoimmune diseases with different effectiveness of their biological therapy. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal*, 2023, Vol. 26. no. 6, pp. 390-398. (In Russ.)]
4. Bujak R., Struck-Lewicka W., Markuszewski M.J., Kalisz R. Metabolomics for laboratory diagnostics. *J. Pharm Biomed. Anal.*, 2015, Vol. 113, pp. 108-120.
5. Chetaille Nézondet A.L., Poubelle P.E., Pelletier M. The evaluation of cytokines to help establish diagnosis and guide treatment of autoinflammatory and autoimmune diseases. *J. Leukoc. Biol.*, 2020, Vol. 108. no. 2. pp. 647-657.
6. Conrad N., Misra S., Verbakel J.Y., Verbeke G., Molenberghs G., Taylor P.N., Mason J., Sattar N., McMurray J.J.V., McInnes I.B., Khunti K., Cambridge G. 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, Vol. 401, no. 10391, pp. 1878-1890.
7. Hamaidi I., Kim S. Sirtuins are crucial regulators of T cell metabolism and functions. *Exp. Mol. Med.*, 2022, Vol. 54, pp. 207-215.
8. Kelly B., O'Neill L.A.J. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity. *Cell Res.*, 2015, Vol. 25., pp. 771-784.
9. Kosmaczewska A. Low-dose interleukin-2 therapy: A driver of an imbalance between immune tolerance and autoimmunity. *Int. J. Mol. Sci.*, 2014, Vol. 15., pp. 18574-18592.
10. Lin Y., Xue K., Li Q., Liu Z., Zhu Z., Chen J., Dang E., Wang L., Zhang W., Wang G., Li B. Cyclin-Dependent Kinase 7 Promotes Th17/Th1 Cell Differentiation in Psoriasis by Modulating Glycolytic Metabolism. *J. Invest. Dermatol.*, 2021, Vol. 141, no. 11, pp. 2656-2667.
11. Liu S., Liao S., Liang L., Deng J., Zhou Y. The relationship between CD4<sup>+</sup> T cell glycolysis and their functions. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2023, Vol. 34, no. 6, pp. 345-360.
12. Ross S.H., Cantrell D.A. Signaling and function of interleukin-2 in T lymphocytes. *Annu. Rev. Immunol.*, 2018, Vol. 36, pp. 411-433.
13. Wu B., Wan Y. Molecular Control of Pathogenic Th17 Cells in Autoimmune Diseases. *Int. Immunopharmacol.*, 2020, Vol. 80, 106187. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106187.
14. Zhang S., Gang X., Yang S., Cui M., Sun L., Li Z., Wang G. The Alterations in and the Role of the Th17/Treg Balance in Metabolic Diseases. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 678355. doi: 10.3389/fimmu.2021.678355.
15. Zhou L., Lopes J.E., Chong M.M., Ivanov I.I., Min R., Victora G.D., Shen Y., Du J., Rubtsov Y.P., Rudensky A.Y., Ziegler S.F., Littman D.R. TGF-β-Induced Foxp3 Inhibits T(H)17 Cell Differentiation by Antagonizing RORγ Function. *Nature*, 2008, Vol. 453, no. 7192, pp. 236-240.

### Авторы:

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

### Authors:

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

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

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

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

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

**Мовсисян Г. Б.** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории редких наследственных болезней, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Абдуллаева Л.М.** — младший научный сотрудник лаборатории редких наследственных болезней у детей Медико-генетического центра, врач-невролог отделения психоневрологии и нейрореабилитации Центра детской психоневрологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

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

**Мурашкин Н.Н.** — д.м.н., профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Парахина Д. В.** — врач-педиатр гастроэнтерологического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

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

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

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

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

**Movsisyan G.B.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Rare Hereditary Diseases, Gastroenterologist of the Gastroenterology Department with the Hepatological Group, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Abdullaeva L.M.**, Junior Research Associate, Laboratory of Rare Hereditary Diseases in Children of the Medical Genetic Center, Neurologist of the Department of the Psychoneurology and Neurorehabilitation, Pediatric Center of psychoneurology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

**Murashkin N.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Research Institute of Pediatrics Dermatology, Head of Department of Dermatology and Allergology, National Medical Research Center of Children's Health; Professor, Department of Dermovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Parakhina D.V.**, Pediatrician, Gastroenterology Department, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation