

АКТИВНОСТЬ ЯДЕРНОГО ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ κB В ПОПУЛЯЦИЯХ ЛИМФОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С ПСОРИАЗОМ

Д. Г. Купцова¹✉, С. В. Петричук¹, Н. Н. Мурашкин^{1,2,3}, О. В. Курбатова¹, Т. В. Радыгина¹, А. А. Хотко², Р. А. Иванов¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия

² Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия

Изменения в путях передачи внутриклеточных сигналов, влияющих на активацию иммунных клеток, пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов при псориазе, могут объяснить сложный патогенез заболевания. Одним из путей передачи внутриклеточных сигналов является NF- κB , участвующий в регуляции большого количества провоспалительных генов и влияющий на продукцию провоспалительных цитокинов, непосредственно участвующих в развитии псориаза. Целью исследования было оценить число клеток с транслокацией NF- κB в популяциях лимфоцитов у детей с псориазом в зависимости от тяжести заболевания и проводимой терапии. Обследовано 130 детей с вульгарным псориазом. В группу сравнения вошли 30 здоровых детей. Исследование проводили методом проточной цитометрии с визуализацией Amnis ImageStreamX. Показано, что число клеток с транслокацией NF- κB достоверно различалось в популяциях лимфоцитов как у детей с псориазом, так и в группе сравнения. У детей с псориазом выявлено повышение числа клеток с транслокацией NF- κB в популяциях Т-хелперов, T_{act}^+ , T_{reg}^+ и Th17 по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,05$). Число клеток с транслокацией NF- κB у детей с псориазом соотносится с тяжестью состояния по PASI ($R_{mul} = 0,32$), BSA ($R_{mul} = 0,31$) и длительностью заболевания ($p < 0,05$). Определение NF- κB может быть рассмотрено как дополнительный критерий оценки тяжести состояния у детей с псориазом. Показаны различия в степени снижения числа клеток с транслокацией NF- κB через сутки после введения биологической терапии (адалимумаб, этанерцепт, устекинумаб). Исследование активации NF- κB в популяциях клеток открывает перспективы понимания патогенетических механизмов воспаления и разработки новых методов лечения псориаза.

Ключевые слова: дети, вульгарный псориаз, PASI, BSA, лимфоциты, NF- κB , биологические препараты

Финансирование: исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России, № темы АААА-А19-119013090093-2.

Благодарности: авторы выражают благодарность за активное сотрудничество всем участвовавшим пациентам и выражают признательность научным сотрудникам лаборатории иммунологии и вирусологии, а также врачам-дерматологам и медицинским сестрам отделения дерматологии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей» г. Москва, Россия, принимавших участие в этом исследовании.

Вклад авторов: Д. Г. Купцова, С. В. Петричук — концепция и дизайн исследования, набор экспериментальных данных и анализ результатов, статистическая обработка данных, написание и редактирование рукописи; О. В. Курбатова, Т. В. Радыгина — набор экспериментальных данных, редактирование рукописи; Н. Н. Мурашкин, А. А. Хотко, Р. А. Иванов — анализ результатов, редактирование рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (протокол № 2 от 14 февраля 2020 г.), проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, зарегистрировано в ClinicalTrials.gov ID: NCT04989296. Родители всех детей и подростков, участвовавших в исследовании, подписали добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство в стационаре, обработку персональных данных и использование данных в научных целях.

✉ **Для корреспонденции:** Дарья Геннадьевна Купцова
Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, г. Москва, 119296, Россия; dg.kuptsova@gmail.com

Статья получена: 11.02.2022 **Статья принята к печати:** 03.03.2022 **Опубликована онлайн:** 20.03.2022

DOI: 10.24075/vrgmu.2022.012

ACTIVITY OF NUCLEAR FACTOR κB IN LYMPHOCYTE POPULATIONS OF CHILDREN WITH PSORIASIS

Kuptsova DG¹✉, Petrichuk SV¹, Murashkin NN^{1,2,3}, Kurbatova OV¹, Radygina TV¹, Khotko AA², Ivanov RA¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

² Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Alterations in intracellular signaling pathways affecting immune cell activation, proliferation and differentiation of keratinocytes in psoriasis could explain the complex pathogenesis of the disease. NF- κB is one of the intracellular signaling pathways, which is involved in regulation of numerous pro-inflammatory genes, and affects the synthesis of pro-inflammatory cytokines directly involved in the development of psoriasis. The study was aimed to assess the number of cells with NF- κB translocation in lymphocyte populations of children with psoriasis depending in the disease severity and therapy. A total of 130 children with psoriasis vulgaris were examined. The comparison group included 30 healthy children. The study was conducted using the imaging flow cytometry Amnis ImageStreamX system. It was found that there were significant differences in the number of cells with NF- κB translocation in the lymphocyte populations of both children with psoriasis and comparison group. Children with psoriasis had a higher number of cells with NF- κB translocation in the populations of T helper cells, T_{act}^+ , T_{reg}^+ , and Th17 compared to healthy children ($p < 0.05$). The number of cells with NF- κB translocation in children with psoriasis correlated with the disease severity PASI ($R_{mul} = 0.32$) and BSA ($R_{mul} = 0.31$) scores, as well as with the disease duration ($p < 0.05$). NF- κB determination could be considered an additional criterion for the disease severity assessment in children with psoriasis. The differences in the degree of reduction of the number of cells with NF- κB translocation 24 h after administration of biologics (adalimumab, etanercept, ustekinumab) have been shown. Studying NF- κB in cell populations offers the prospect of understanding pathogenetic mechanisms of inflammation and developing new therapeutic methods for psoriasis.

Keywords: children, psoriasis vulgaris, PASI, BSA, lymphocyte, NF- κB , biologics

Finding: the study was part of the state assignment for the Ministry of Health of the Russian Federation, № АААА-А19-119013090093-2.

Acknowledgements: the authors wish to thank all the patients for active cooperation and express their thanks to the researchers of the Laboratory of Immunology and Virology, as well as to dermatologists and nurses at the Dermatology Department, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, who contributed to the study.

Author contribution: Kuptsova DG, Petrichuk SV — study concept and design, experimental data acquisition and analysis, statistical analysis, manuscript writing and editing; Kurbatova OV, Radygina TV — experimental data acquisition, manuscript editing; Murashkin NN, Khotko AA, Ivanov RA — data analysis, manuscript editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Center for Children's Health (protocol № 2 dated February 14, 2020), conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, and registered with ClinicalTrials.gov ID: NCT04989296. Parents of all children and adolescents enrolled submitted the informed consent to medical intervention in hospital settings, personal data processing and the use of data for scientific purposes.

✉ **Correspondence should be addressed:** Darya G. Kuptsova
Lomonosovsky prospect, 2, str. 1, Moscow, 119296; dg.kuptsova@gmail.com

Received: 11.02.2022 **Accepted:** 03.03.2022 **Published online:** 20.03.2022

DOI: 10.24075/brsmu.2022.012

Псориаз является иммуноопосредованным воспалительным многофакторным заболеванием кожи со сложным патогенезом [1–3], обусловленным взаимодействием иммунной системы, локусов восприимчивости к псориазу, аутоантигенов псориаза и множества факторов окружающей среды [4]. Псориаз имеет различные клинические кожные проявления, по которым выделяют несколько форм заболевания. Самую распространенную форму — псориаз обыкновенный или вульгарный — выявляют в 90% случаев [5, 6]. Для псориаза характерны гиперпролиферация кератиноцитов, расширение кровеносных сосудов и воспалительная инфильтрация лейкоцитов в дерме, образование на коже бляшек [7].

Считается, что центральную роль в развитии воспаления кожи при псориазе играет синтез активированными Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов, запускающих патогенетический каскад [8]. Заболевание начинается с активации Т-лимфоцитов неизвестным антигеном или продуктом гена. После активации Т-клеток секретируется ряд провоспалительных цитокинов и хемокинов [9]. Действие цитокинов обуславливает пролиферацию кератиноцитов, гиперплазию эпидермиса, миграцию нейтрофилов, усиление реакции по пути Т-хелперов 1-го типа (Th1) [10]. Показано увеличение Т-хелперов 17-го типа (Th17) в крови и коже пациентов с псориазом во время прогрессирования кожного патологического процесса [11–13]. Также выявлено, что увеличение числа регуляторных Т-лимфоцитов (T_{reg}) в крови у пациентов с псориазом не приводит к подавлению воспалительной реакции из-за их функциональной несостоятельности [14, 15].

Сложный патогенез псориаза может быть объяснен изменением путей передачи внутриклеточных сигналов. Нарушение регуляции в путях передачи влияет на активацию иммунных клеток, пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов при псориазе [16, 17]. Одним из путей передачи внутриклеточных сигналов является ядерный фактор κB (NF- κB), который впервые был открыт R. Sen и D. Baltimore в зрелых В-лимфоцитах [18]. NF- κB обладает свойством связываться с геном-промотором, кодирующим легкую цепь иммуноглобулинов карра. Ядерный фактор κB представляет собой семейство структурно связанных транскрипционных факторов, включая RelA (p65), NF- $\kappa B1$ (p50/p105), NF- $\kappa B2$ (p52/p100), c-Rel и RelB. Члены семейства NF- κB функционируют как различные гетеро- и гомодимеры (p50-p65; RelB-p100), за исключением RelB. NF- κB в основной активной форме представляет собой комплекс субъединицы p65 и субъединицы p50 или p52, которые связаны с белком-ингибитором I- κB [19]. Современный метод проточной цитометрии с визуализацией Amnis ImageStreamX позволяет оценить процент клеток с транслокацией NF- κB (% активированных клеток, в которых NF- κB локализуется в ядре) в различных популяциях [20, 21].

В физиологических условиях комплекс NF- κB /I- κB является саморегулирующейся системой [22]. Активация NF- κB наступает под влиянием широкого спектра стимулов [23]. Стимулирующий агент активизирует сигнальный путь NF- κB , что приводит к высвобождению NF- κB от ингибирующего комплекса и транслокации его из цитоплазмы в ядро клетки. NF- κB участвует в регуляции большого количества провоспалительных генов и влияет на продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL1 β , IL6, IL8, TNF α , непосредственно участвующих в развитии псориаза [24–26].

Многочисленные исследования подтвердили нарушение регуляции путей передачи сигнала NF- κB при псориазе в экспериментальных моделях *in vitro*, моделях на животных, а также при изучении образцов биопсии кожи у больных псориазом [10, 25, 26]. Помимо этого, действие анти-TNF и гормональной терапии глюкокортикостероидами снижает уровень активного NF- κB и связанных с ним элементов пути передачи сигнала [27, 30]. Влияние других таргетных биологических препаратов на изменение числа клеток с транслокацией NF- κB в настоящее время находится на стадии изучения, однако хроническое ингибирование пути NF- κB может приводить к снижению эффективности терапии иммунозависимых заболеваний [28]. Таким образом, определение числа клеток с транслокацией NF- κB может быть перспективным инструментом в оценке тяжести состояния и эффективности проводимого лечения у пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями. Целью данного исследования была оценка количества клеток с транслокацией NF- κB в популяциях лимфоцитов у детей с псориазом в зависимости от тяжести заболевания и проводимой терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Клинические характеристики пациентов

В исследование включено 130 детей и подростков с вульгарным псориазом, из которых 42 пациента были обследованы в динамике. В группу сравнения вошли 30 здоровых детей. Возраст обследованных детей составил 1–18 лет: псориаз — Me 12,5 [8,3; 15,5], группа сравнения — Me 12,4 [7,4; 16,1]. В группе детей с псориазом было 62 девочки и 68 мальчиков, в группе сравнения — 18 девочек и 12 мальчиков, все дети европейского происхождения. Критерии включения: установленный диагноз «вульгарный псориаз». Критерии исключения: другие формы псориаза, возраст старше 18 лет и невозможность получения образца крови.

Всем пациентам была проведена оценка тяжести псориаза по индексам PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и BSA (Body Surface Area, %). Дети с псориазом получали разную патогенетическую терапию, согласно клиническим рекомендациям и степени тяжести псориаза. Детям назначали наружные кортикостероиды и эмоленты с кератолитическим действием ($n = 41$), системную терапию метотрексатом ($n = 28$), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП; $n = 61$). Влияние ГИБП оценивали у 42 пациентов с псориазом до и через сутки после введения препаратов: адалимумаба ($n = 24$), этанерцепта ($n = 8$), устекинумаба ($n = 10$).

Выделение мононуклеарных клеток периферической крови

Для выделения мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) использовали 5 мл цельной крови, взятой утром натощак в пробирки с ЭДТА и обрабатывали в тот же день. Цельную кровь разбавляли теплой средой RPMI-1640 без глутамата («ПанЭко»; Россия) в соотношении 1 : 3 и осторожно наслаивали на 2 мл среды Histopaque-1,077 г/см³ (Sigma-Aldrich; США), далее центрифугировали 20 мин при 2000 об./мин при комнатной температуре. Лейкоцитарное кольцо собирали в 15-миллиметровые пробирки Falcon (BD; США) и проводили отмывку средой

RPMI в течение 8 мин при тех же условиях. Затем аккуратно сливали надосадочную жидкость и разбавляли клетки средой RPMI-1640 до необходимого объема.

Имунофенотипирование лимфоцитов и оценка транслокации NF-κB из цитоплазмы в ядро

Для выделения клеточных популяций методом пошагового гейтирования использовали моноклональные антитела (MAT), меченные флуорохромами (Beckman Coulter; CSHA): CD19-PE, CD4-PE, CD8-PE, CD (16/56)-PE, CD127-PE, CD161-PE, CD3-ECD, CD4-PB, CD25 PE-Cy7. Оценку количества клеток с транслокацией NF-κB в популяциях лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии с визуализацией «Amnis ImageStream Mk II» (Luminex; CSHA), с применением набора «Amnis NF-κB Translocation Kit» (Luminex; CSHA), включающего конъюгированные антитела Anti-Hu NF-κB (p50) Alexa Fluor 488 для обнаружения NF-κB и ядерный краситель 7-AAD. В пробирки со 100 мкл PBMC добавляли по 10 мкл MAT и инкубировали 20 мин в темном месте, далее проводили анализ транслокации NF-κB согласно инструкции производителя. Исследовали следующие популяции клеток: CD3⁺ (T-лимфоциты); CD3⁺CD4⁺ (T-хелперы); CD3⁺CD8⁺ (цитотоксические T-лимфоциты); CD3⁺CD19⁺ (B-лимфоциты); CD3⁺CD16⁺/CD56⁺ (NK-клетки); CD3⁺CD16⁺/CD56⁺ (NKT-клетки); CD3⁺CD4⁺CD8⁻ (незрелые T-лимфоциты); CD4⁺CD25⁺CD127^{high} (активированные T-хелперы, или T_{act}); CD4⁺CD25⁺CD127^{low} (T_{reg}); CD4⁺CD161⁺CD3⁺ (Th17).

Запись и анализ данных на проточном цитофлуориметре ImageStream Mk II

Визуализацию и запись клеток выполняли на проточном цитофлуориметре ImageStream Mk II с использованием программного обеспечения INSPIRE™ (Luminex; CSHA) при 40-кратном увеличении и низкой скорости потока. Запись изображений для каждого образца включала не менее 20 000 событий в лимфоидном регионе для основных

популяций лимфоцитов и не менее 40 000 событий для популяций T_{reg}, T_{act} и Th17.

Собранные изображения анализировали с использованием программного обеспечения IDEAS® ImageStreamX (Luminex; CSHA) по алгоритму, представленному на рис. 1. Анализ данных начинали со спектральной компенсации в цифровом виде попиксельно для каждого изображения клеток. После компенсации проводили анализ одиночных клеток в хорошем фокусе и выделение одиночных событий (рис. 1Б, В). В исследуемой популяции лимфоцитов определяли процент двойных-позитивных клеток по интенсивности свечения NF-κB+/7-AAD+ (рис. 1Г, Д). На следующем этапе проводили оценку показателя подобия (Similarity), отражающего степень совместной локализации NF-κB и 7-AAD в исследуемой популяции клеток, независимо от морфологии (рис. 1Е). Показатель Similarity рассчитывали из коэффициента корреляции Пирсона, как описано ранее [20, 21].

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета программы Statistica 10.0 (StatSoft; CSHA). Описательная статистика количественных показателей представлена следующим образом: медиана (нижний и верхний квартили) — Me (Q_{0,25}; Q_{0,75}). Для оценки значимости различий между группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для построения уравнений регрессии использовали метод множественной пошаговой регрессии с исключениями. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка популяций лимфоцитов с транслокацией NF-κB у детей с псориазом и в группе сравнения

Получено достоверное увеличение процента клеток с транслокацией NF-κB в популяциях T-хелперов ($p = 0,001$),

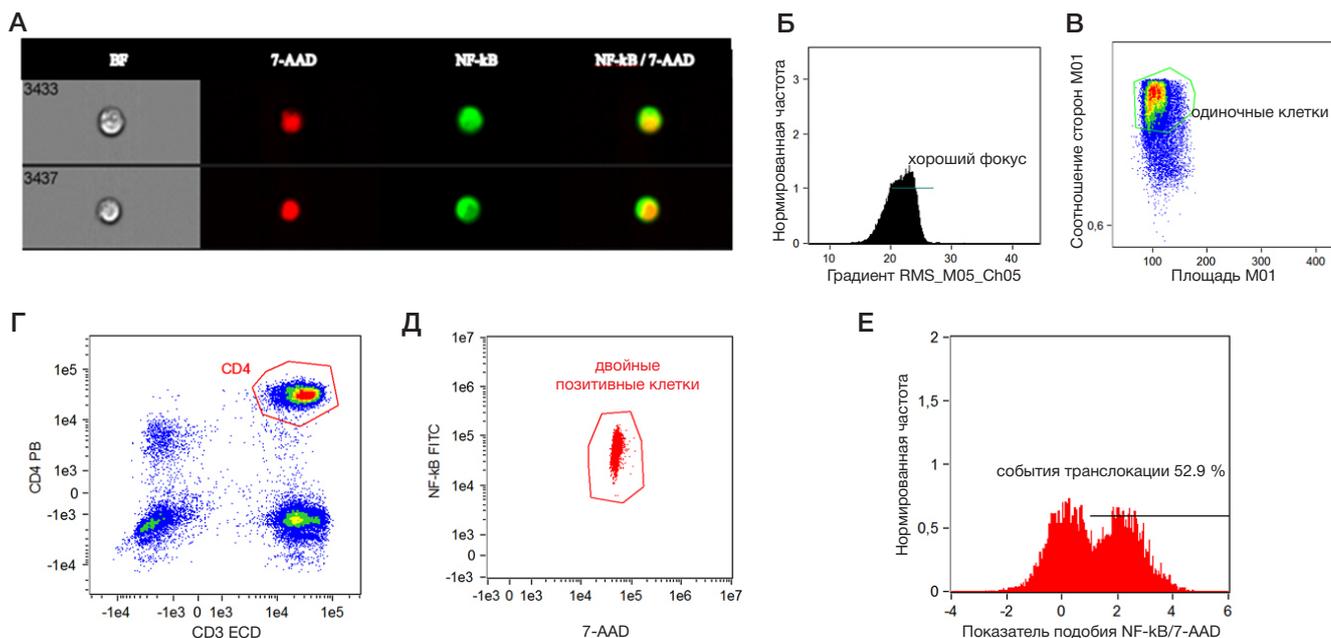


Рис. 1. Последовательность этапов анализа при оценке числа клеток с транслокацией NF-κB. **А.** Галерея записанных изображений клеток. **Б.** Выделение клеток в хорошем фокусе по параметру Gradient RMS. **В.** Выделение одиночных событий. **Г.** Выделение исследуемой популяции лимфоцитов, в частности CD3⁺CD4⁺ (CD3_ECD — канал 4; CD4_PB — канал 3). **Д.** Выделение двойных-позитивных клеток: NF-κB+/7-AAD+ (NF-κB_FITC — канал 2; 7-AAD — канал 5). **Е.** Выделение процента клеток с транслокацией NF-κB по параметру Similarity > 1

Таблица 1. Число клеток с транслокацией NF-κB в популяциях лимфоцитов у детей с псориазом и в группе сравнения

Популяция	Пациенты с псориазом (n = 130)	Здоровые дети (n = 30)	p
В-лимфоциты	48,3 [38;64]	58,4 [40;72]	0,322
Т-лимфоциты	19,9 [17;26]	18,0 [16;21]	0,113
Т-хелперы	20,1 [17;26]	18,4 [14;20]	0,001
Цитотоксические Т-лимфоциты	18,0 [15;24]	17,2 [15;23]	0,402
Незрелые Т-лимфоциты	24,4 [18;36]	23,7 [19;33]	0,473
НК-клетки	28,0 [19;39]	29,9 [18;42]	0,829
НКТ-клетки	22,3 [16;34]	20,1 [17;25]	0,315
Активированные Т-хелперы	18,7 [15;24]	15,2 [14;18]	0,012
Регуляторные Т-лимфоциты	23,0 [19;32]	20,3 [16;26]	0,032
Т-хелперы 17 типа	20,7 [17;27]	19,6 [17;23]	0,034

Примечание: p — достоверность различий между группами, критерий Манна–Уитни.

T_{act} (p = 0,012), T_{reg} (p = 0,032) и Th17 (p = 0,034) у детей с псориазом по сравнению со здоровыми детьми (табл. 1). У детей с псориазом в популяциях Т-лимфоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов, незрелых Т-лимфоцитов и НКТ-клеток наблюдалась тенденция к увеличению процента клеток с транслокацией NF-κB, тогда как в популяциях В-лимфоцитов и НК-клеток — к снижению. Наибольшее число клеток с транслокацией NF-κB было выявлено в популяции В-лимфоцитов как в группе детей с псориазом, так и в группе сравнения (табл. 1).

Проведенный анализ выявил различия в содержании клеток с транслокацией NF-κB в исследуемых популяциях у обследованных детей. Число клеток с транслокацией

NF-κB в популяции В-лимфоцитов было достоверно выше (p = 0,000), чем в НК-клетках, Т-хелперах и цитотоксических Т-лимфоцитах, а в популяции НК-клеток достоверно выше (p = 0,000), чем в популяции Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов как у детей с псориазом, так и в группе сравнения, причем в 2,5 раза выше, чем в других популяциях клеток (табл. 1; рис. 2А). В группе здоровых детей число клеток с транслокацией NF-κB в популяциях Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов одинаково (p = 0,101). В отличие от здоровых детей, у пациентов с псориазом выявлено увеличение процента клеток с транслокацией NF-κB в популяциях Т-хелперов по сравнению с цитотоксическими Т-лимфоцитами (p = 0,000; рис. 2А).

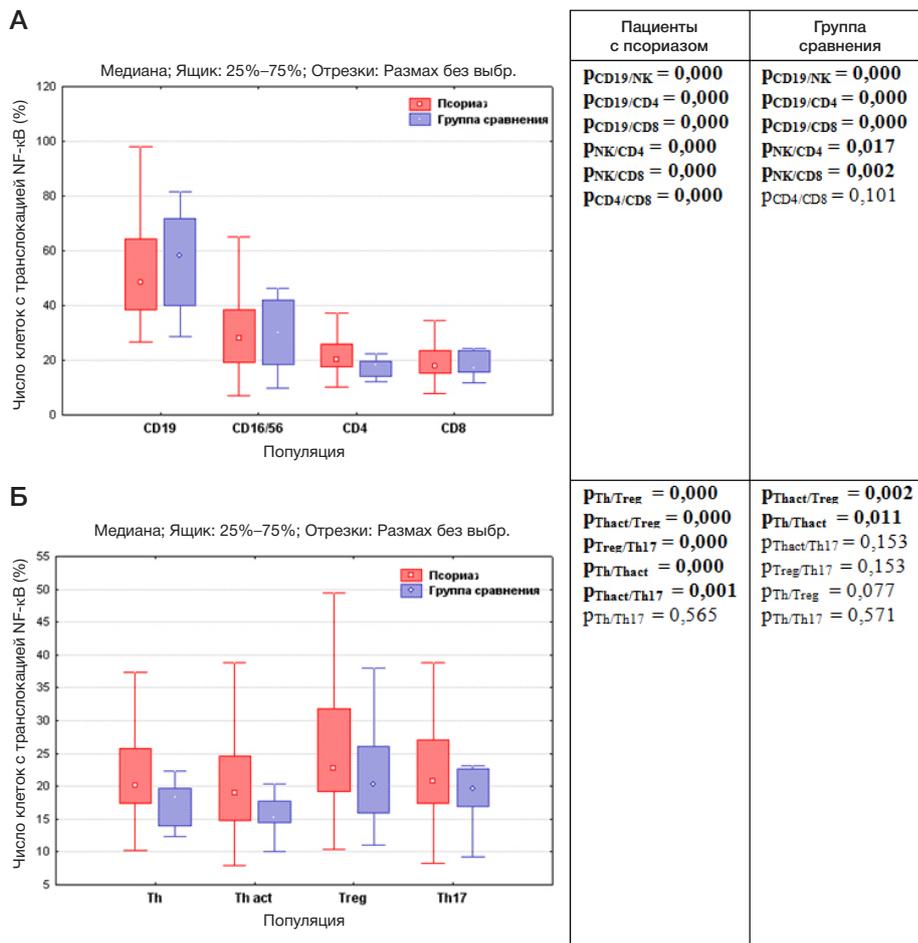


Рис. 2. Число основных (А) и малых (Б) популяций лимфоцитов, и НК-клеток с транслокацией NF-κB у детей с псориазом и в группе сравнения. p — достоверность различий между популяциями, по критерию Уилкоксона для зависимых переменных

Таблица 2. Зависимость числа клеток с транслокацией NF-кВ в популяциях лимфоцитов от возраста детей и длительности заболевания псориазом

Популяция	Псориаз (n = 130)				Группа сравнения (n = 30) Возраст	
	Возраст		Длительность заболевания		r	p
	r	p	r	p		
В-лимфоциты	0,09	0,299	-0,02	0,796	0,25	0,182
Т-лимфоциты	0,21	0,016	0,21	0,22	0,28	0,142
Т-хелперы	0,22	0,011	0,21	0,022	0,25	0,194
Цитотоксические Т-лимфоциты	0,19	0,031	0,19	0,003	0,32	0,09
Незрелые Т-лимфоциты	0,2	0,028	0,21	0,021	0,24	0,214
NK-клетки	0,24	0,006	0,27	0,002	0,11	0,577
NKT-клетки	0,16	0,071	0,15	0,083	0,41	0,052
Активированные Т-хелперы	0,21	0,023	0,16	0,109	0,16	0,433
Регуляторные Т-лимфоциты	0,2	0,031	0,15	0,116	0,18	0,383
Т-хелперы 17-го типа	0,23	0,015	0,21	0,021	0,46	0,015

Примечание: r — коэффициент корреляции Пирсона, p — вероятность отличия регрессионных коэффициентов от 0.

В группе здоровых детей выявлено, что число клеток с транслокацией NF-кВ в популяциях Т-лимфоцитов, включая T_{reg} , Th17 и T_{act} в среднем составило 15–20%. Наибольший процент клеток с транслокацией NF-кВ отмечен в популяции T_{reg} (20% клеток, а наименьший — в популяции T_{act} (15% клеток; $p = 0,011$), разница между ними была достоверна ($p = 0,002$; рис. 2Б).

У детей с псориазом число клеток с транслокацией NF-кВ в популяциях T_{reg} , Th17 и T_{act} достоверно выше, чем в группе сравнения (табл. 1). Так же как и у здоровых детей, наибольший процент клеток с транслокацией NF-кВ отмечен в популяции T_{reg} (23% клеток) и был достоверно выше, чем в популяциях Т-хелперов, Th17 и T_{act} ($p = 0,000$;

рис. 2Б). Число T_{act} с транслокацией NF-кВ, так же как в группе здоровых детей, достоверно ниже, чем в популяции Т-хелперов ($p = 0,000$; рис. 2Б). В отличие от здоровых детей, число Th17 с транслокацией NF-кВ было достоверно выше, чем в популяции T_{act} ($p = 0,001$).

Зависимость числа клеток с транслокацией NF-кВ от возраста пациентов и длительности заболевания псориазом

Анализ зависимости количества клеток с транслокацией NF-кВ от возраста у здоровых детей не выявил корреляции во всех популяциях клеток, кроме Т-хелперов 17-го типа,

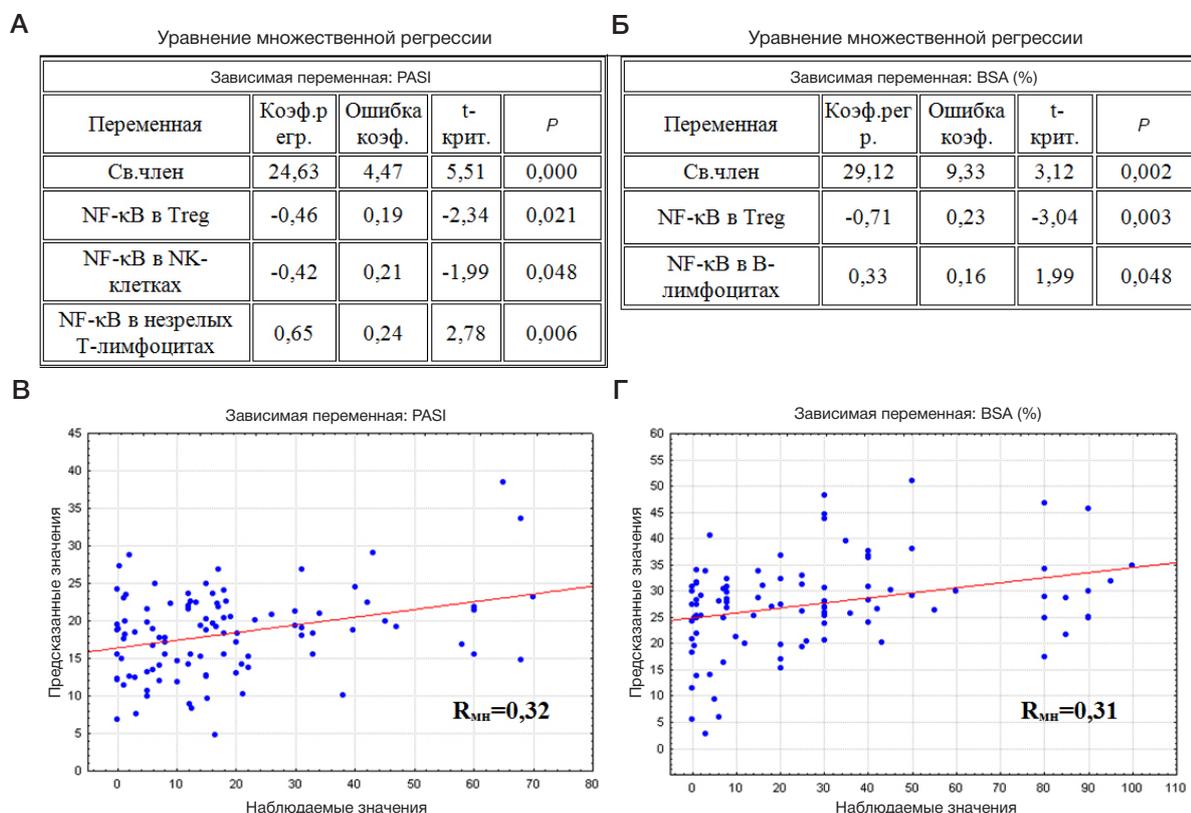


Рис. 3. Уравнение множественной регрессии индексов PASI (А) и BSA (Б) от числа клеток с транслокацией NF-кВ в популяциях лимфоцитов у детей с псориазом и зависимость наблюдаемых от предсказанных значений, полученных по уравнению регрессии для PASI (В) и BSA (Г). Для построения уравнений регрессии использовали метод множественной пошаговой регрессии с исключениями. R_{mn} — множественный коэффициент корреляции R; p — достоверность отличия коэффициентов регрессии от 0

Таблица 3. Число клеток с транслокацией NF-κB у детей с псориазом до и через сутки после введения ГИБП

Популяция	Число клеток с транслокацией NF-κB								
	Адалимумаб (n = 24)			Этанерцепт (n = 8)			Устекинумаб (n = 10)		
	до	после	p	до	после	p	до	после	p
В-лимфоциты	46,0 [39; 65]	38,2 [33; 45]	0,002	36,7 [33; 42]	28,0 [27; 31]	0,004	51,7 [35; 71]	44,8 [32; 51]	0,217
Т-лимфоциты	20,2 [17; 25]	19,5 [15; 21]	0,12	17,0 [16; 20]	17,6 [15; 19]	0,721	24,9 [18; 36]	18,2 [16; 25]	0,105
Т-хелперы	20,2 [18; 24]	18,3 [16; 21]	0,025	19,0 [18; 21]	17,5 [16; 19]	0,049	24,8 [19; 32]	19,6 [16; 25]	0,191
Цитотоксические Т-лимфоциты	19,2 [16; 24]	17,2 [15; 18]	0,021	16,30 [16; 18]	16,6 [15; 18]	0,99	23,9 [19; 35]	16,6 [14; 25]	0,052
Незрелые Т-лимфоциты	22,5 [16; 31]	21,2 [20; 38]	0,814	21,2 [19; 24]	19,2 [17; 23]	0,161	36,2 [30; 48]	21,4 [14; 30]	0,009
НК-клетки	27,7 [18; 32]	26,2 [19; 29]	0,574	30,6 [29; 36]	30,7 [27; 33]	0,721	37,9 [35; 42]	25,3 [17; 29]	0,018
НКТ-клетки	21,6 [15; 27]	19,7 [15; 24]	0,418	20,9 [18; 23]	18,4 [17; 21]	0,131	30,0 [26; 44]	24,7 [13; 31]	0,052
Активированные Т-хелперы	19,1 [16; 21]	17,1 [14; 20]	0,165	19,7 [16; 24]	14,3 [14; 16]	0,007	24,4 [17; 34]	16,4 [13; 24]	0,042
Регуляторные Т-лимфоциты	19,1 [16; 21]	20,5 [19; 23]	0,005	23,2 [19; 28]	19,4 [19; 21]	0,105	34,9 [22; 48]	21,5 [15; 29]	0,018
Т-хелперы 17-го типа	22,4 [18; 23]	18,5 [16; 21]	0,032	18,6 [18; 20]	17,2 [15; 18]	0,021	27,3 [27; 39]	19,1 [14; 25]	0,011

Примечание: p — достоверность различий между числом клеток с транслокацией NF-κB до и через сутки после введения ГИБП, критерий Манна-Уитни.

содержание которых увеличивалось с возрастом (табл. 2). У детей с псориазом при увеличении возраста пациентов увеличивается содержание клеток с транслокацией NF-κB во всех популяциях, за исключением В-лимфоцитов и НКТ-клеток. При увеличении длительности заболевания достоверно увеличивается число клеток с транслокацией NF-κB в популяциях Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, незрелых Т-лимфоцитов, НК-клетках и Th17 (табл. 2). У детей с псориазом выявлена корреляционная зависимость длительности заболевания и возраста пациентов ($p = 0,000$): чем старше ребенок, тем дольше он болеет.

Зависимость содержания клеток с транслокацией NF-κB от тяжести псориаза у детей

У обследованных детей с псориазом проводили оценку индексов PASI и BSA. Тяжесть поражения кожного покрова псориазом у детей по PASI изменялась от 0 до 70% (Me 13,3 [5; 22]), а по BSA — от 0 до 100% (Me 20 [4; 40]).

Множественный корреляционный анализ зависимости тяжести псориаза от содержания клеток с транслокацией NF-κB показал увеличение индекса PASI при снижении количества T_{reg} и НК-клеток с транслокацией NF-κB и увеличении содержания незрелых Т-лимфоцитов с транслокацией ($R_{mn} = 0,32$; рис. 3А). Увеличение BSA наблюдается при снижении числа клеток с транслокацией NF-κB в популяции T_{reg} и увеличении в популяции В-лимфоцитов ($R_{mn} = 0,31$; рис. 3Б).

Оценка количества клеток с транслокацией NF-κB у детей с псориазом при разных видах терапии

Сравнение содержания клеток с транслокацией NF-κB в популяциях лимфоцитов у детей с псориазом при разных видах терапии не выявило достоверных различий между группами детей, проходивших разные виды терапии. Однако отклонения показателей от здоровых детей были наибольшими в группе детей на биологической терапии. Число клеток с транслокацией NF-κB в популяции Т-хелперов у детей, получавших наружную терапию, повысилось на 6%, в группе детей на метотрексате — на 10%, а в группе детей на биологической терапии — на 11,5% от уровня показателя здоровых детей. Число

клеток с транслокацией NF-κB в популяции В-лимфоцитов у пациентов на наружной терапии снизилось на 17%, на метотрексате — на 4%, а у детей на биологической терапии — на 29% относительно здоровых детей.

Для оценки влияния ГИБП на число клеток с транслокацией NF-κB обследовано 42 ребенка с псориазом до введения и через сутки после введения препаратов адалимумаб, этанерцепт, устекинумаб. Через сутки после введения адалимумаба получено достоверное снижение числа клеток с транслокацией NF-κB в популяциях В-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, T_{reg} и Th17 (табл. 3).

При введении этанерцепта выявлено достоверное снижение числа клеток с транслокацией NF-κB в популяциях В-лимфоцитов, Т-хелперов, T_{act} и Th17. Показано достоверное снижение числа клеток с транслокацией NF-κB после введения устекинумаба в популяциях НК-клеток, незрелых Т-лимфоцитов, T_{act} , T_{reg} и Th17 (табл. 3).

Интересно отметить, что биологические препараты адалимумаб и этанерцепт через сутки после введения достоверно снижают число В-лимфоцитов с транслокацией NF-κB на 20,4 и 31% соответственно, тогда как введение устекинумаба незначительно снижает их число (табл. 3). Аналогичное снижение получено в популяции Т-хелперов при введении адалимумаба (на 10,4%) и этанерцепта (на 8,6%). Значимое изменение числа цитотоксических Т-лимфоцитов с транслокацией NF-κB наблюдалось после введения адалимумаба (табл. 3).

Число T_{act} с транслокацией NF-κB достоверно снижалось через сутки на введение этанерцепта (на 37,8%) и устекинумаба (на 48,7%) (табл. 3). Только введение устекинумаба влияло на снижение числа T_{reg} с транслокацией NF-κB на 62%, тогда как введение адалимумаба показало достоверное увеличение их числа на 6%. При введении всех биологических препаратов выявлено достоверное снижение числа Th17 с транслокацией NF-κB, при этом наибольшее снижение было отмечено при введении устекинумаба (на 42,9%), тогда как на введение адалимумаба и этанерцепта — на 21,1 и 8% соответственно (табл. 3).

Помимо этого, только введение устекинумаба снижало число клеток с транслокацией NF-κB в популяциях НК-клеток на 49,8% и незрелых Т-лимфоцитов на 69%.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При псориазе наблюдаются изменения сигнальных путей, включая сигнальный путь NF-κB, JAK-STAT-сигнальный путь, сигнальные преобразователи янус-киназы и сигнальные пути Akt и Wnt [16, 17]. С помощью современной технологии ImageStreamX была проведена оценка числа клеток с транслокацией NF-κB у детей с псориазом. Полученные нами данные о числе клеток с транслокацией NF-κB согласуются с данными других авторов: наибольшее число клеток с транслокацией NF-κB было выявлено в популяции В-лимфоцитов [18].

Наши исследования показали, что у детей с псориазом повышается число клеток с транслокацией NF-κB в популяциях Т-хелперов, T_{reg} , T_{act} и Th17 по сравнению с показателями здоровых детей. Это может объяснить эффект активации сигнального пути NF-κB в данных клетках, ответственных за выработку провоспалительных цитокинов, непосредственно участвующих в патогенезе псориаза [24–26].

Выявлена прямая корреляционная зависимость числа клеток с транслокацией NF-κB у детей с псориазом от возраста и длительности заболевания, у здоровых детей содержание клеток не изменялось с возрастом. Возможно, полученные нами данные зависимости числа клеток с транслокацией NF-κB у детей с псориазом от возраста обусловлены прямой зависимостью длительности заболевания псориазом от возраста обследованных детей.

С увеличением тяжести псориаза у детей по PASI и BSA снижается количество T_{reg} с транслокацией NF-κB, что согласуется с сообщением других авторов о снижении функциональной активности T_{reg} при псориазе [27]. Данный факт подтверждает важность оценки функциональной активности T_{reg} , а не только их числа [14, 15]. Как один из факторов, регулирующих функциональную активность клеток, определение NF-κB можно рассматривать в

качестве дополнительного критерия оценки тяжести состояния у пациентов с псориазом.

Полученные нами результаты согласуются с данными о снижении активации NF-κB под действием анти-TNF терапии (адалимумаб) у взрослых пациентов с псориазом [28–30]. Наибольшее снижение числа клеток с транслокацией NF-κB у детей с псориазом в популяциях НК-клеток, незрелых Т-лимфоцитов, T_{act} , T_{reg} и Th17 выявлено при использовании устекинумаба. Применение блокаторов TNFα и IL12/23 снижает число клеток с транслокацией NF-κB в разной степени в зависимости от популяции клеток и применяемой терапии. С учетом полученных данных и малоинвазивности способа оценки числа клеток с транслокацией NF-κB в цельной крови у детей с псориазом считаем данное направление исследования перспективным для диагностики тяжести заболевания и прогноза эффективности применяемой терапии.

ВЫВОДЫ

Выявлены достоверные различия между популяциями лимфоцитов по числу клеток с транслокацией NF-κB как у детей с псориазом, так и в группе сравнения. Показано повышение числа клеток с транслокацией NF-κB у детей с псориазом в популяциях Т-хелперов, T_{act} , T_{reg} и Th17 по сравнению со здоровыми детьми. Число клеток с транслокацией NF-κB у детей с псориазом соотносится с тяжестью состояния и длительностью заболевания. Определение NF-κB можно рассматривать как дополнительный критерий оценки тяжести состояния у детей с псориазом. Через сутки после введения ГИБП число клеток с транслокацией NF-κB в популяциях лимфоцитов снижается в разной степени и зависит от мишени антипсориазической терапии. Исследование активации NF-κB в популяциях клеток открывает перспективы понимания патогенетических механизмов воспаления и разработки новых методов лечения псориаза.

Литература

- Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G, Albanesi C. Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With Cardio-Metabolic Comorbidities. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 117. DOI: 10.3389/fphar.2020.00117.
- Hugh JM, Weinberg JM. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis.* 2018; 102 (5S): 6–12.
- Смирнова С. В., Смольникова М. В. Иммунопатогенез псориаза и псориазического артрита. *Медицинская иммунология.* 2014; 16 (2): 127–38. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-2-127-138>.
- Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140 (3): 645–53. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.004.
- Relvas M, Torres T. Pediatric Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2017; 18 (6): 797–811. DOI: 10.1007/s40257-017-0294-9.
- Tangtatco JAA, Lara-Corrales I. Update in the management of pediatric psoriasis. *Curr Opin Pediatr.* 2017; 29 (4): 434–42. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000517.
- Deng Y, Chang C, Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 50 (3): 377–89. DOI: 10.1007/s12016-016-8535-x.
- Georgescu SR, Tampa M, Caruntu C, Sarbu MI, Mitran CI, Mitran MI, et al. Advances in Understanding the Immunological Pathways in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (3): 739. DOI: 10.3390/ijms20030739.
- Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (1): 179. DOI: 10.3390/ijms19010179.
- Frischknecht L, Vecellio M, Selmi C. The role of epigenetics and immunological imbalance in the etiopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019; 11: 1759720X19886505. DOI: 10.1177/1759720X19886505.
- Diani M, Altomare G, Reali E. T Helper Cell Subsets in Clinical Manifestations of Psoriasis. *J Immunol Res.* 2016; 2016: 7692024. DOI: 10.1155/2016/7692024.
- Solberg SM, Aarebrot AK, Sarkar I, Petrovic A, Sandvik LF, Bergum B, et al. Mass cytometry analysis of blood immune cells from psoriasis patients on biological therapy. *Eur J Immunol.* 2020. DOI: 10.1002/eji.202048857.
- Купцова Д. Г., Радыгина Т. В., Мурашкин Н. Н., Петричук С. В. Показатели клеточного иммунитета и клетки-супрессоры миелоидного происхождения у детей с псориазом. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2020; (3): 55–65. DOI: 10.14427/jipai.2020.3.55.
- Uttarkar S, Brembilla NC, Boehncke WH. Regulatory cells in the skin: Pathophysiologic role and potential targets for anti-inflammatory therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (4): 1302–10. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.1011.
- Zhang L, Li Y, Yang X, Wei J, Zhou S, Zhao Z, et al. Characterization of Th17 and FoxP3(+) Treg Cells in Paediatric Psoriasis Patients.

- Scand J Immunol. 2016; 83 (3): 174–80. DOI: 10.1111/sji.12404.
16. Lizzul PF, Aphale A, Malaviya R, Sun Y, Masud S, Dombrovskiy V, et al. Differential expression of phosphorylated NF-kappaB/RelA in normal and psoriatic epidermis and downregulation of NF-kappaB in response to treatment with etanercept. *J Invest Dermatol.* 2005; 124 (6): 1275–83. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23735.x.
 17. Woo YR, Cho DH, Park HJ. Molecular Mechanisms and Management of a Cutaneous Inflammatory Disorder: Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (12): 2684. DOI: 10.3390/ijms18122684.
 18. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009; 1 (6): a001651. DOI: 10.1101/cshperspect.a001651.
 19. Sun SC, Chang JH, Jin J. Regulation of nuclear factor- κ B in autoimmunity. *Trends Immunol.* 2013; 34 (6): 282–9. DOI: 10.1016/j.it.2013.01.004.
 20. George TC, Fanning SL, Fitzgerald-Bocarsly P, Medeiros RB, Highfill S, Shimizu Y, et al. Quantitative measurement of nuclear translocation events using similarity analysis of multispectral cellular images obtained in flow. *J Immunol Methods.* 2006; 311 (1–2): 117–29. DOI: 10.1016/j.jim.2006.01.018.
 21. Barteneva NS, Vorobjev IA. Imaging Flow Cytometry Methods and protocols. *Methods Mol Biol.* 2017; 178–88.
 22. Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-[kappa]B activity. *Annu Rev Immunol.* 2000; 18: 621–63. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.621.
 23. Liao G, Zhang M, Harhaj EW, Sun SC. Regulation of the NF-kappaB-inducing kinase by tumor necrosis factor receptor-associated factor 3-induced degradation. *J Biol Chem.* 2004; 279 (25): 26243–50. DOI: 10.1074/jbc.M403286200.
 24. Bhatt D, Ghosh S. Regulation of the NF- κ B-Mediated Transcription of Inflammatory Genes. *Front Immunol.* 2014; 5: 71. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00071.
 25. Moorchung N, Kulaar JS, Chatterjee M, Vasudevan B, Tripathi T, Dutta V. Role of NF- κ B in the pathogenesis of psoriasis elucidated by its staining in skin biopsy specimens. *Int J Dermatol.* 2014; 53 (5): 570–4. DOI: 10.1111/ijd.12050.
 26. Goldminz AM, Au SC, Kim N, Gottlieb AB, Lizzul PF. NF- κ B: an essential transcription factor in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2013; 69 (2): 89–94. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2012.11.002.
 27. Nussbaum L, Chen YL, Ogg GS. Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment. *Br J Dermatol.* 2021; 184 (1): 14–24. DOI: 10.1111/bjd.19380.
 28. Luan L, Han S, Wang H, Liu X. Down-regulation of the Th1, Th17, and Th22 pathways due to anti-TNF- α treatment in psoriasis. *Int Immunopharmacol.* 2015; 29 (2): 278–84. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.11.005.
 29. Johansen C, Riis JL, Gedebjerg A, Kragballe K, Iversen L. Tumor necrosis factor α -mediated induction of interleukin 17C in human keratinocytes is controlled by nuclear factor κ B. *J Biol Chem.* 2011; 286 (29): 25487–94. DOI: 10.1074/jbc.M111.240671.
 30. Andres-Ejarque R, Ale HB, Grys K, et al. Enhanced NF- κ B signaling in type-2 dendritic cells at baseline predicts non-response to adalimumab in psoriasis. *Nat Commun.* 2021; 1: 4741. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25066-9>.

References

1. Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G, Albanesi C. Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With Cardio-Metabolic Comorbidities. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 117. DOI: 10.3389/fphar.2020.00117.
2. Hugh JM, Weinberg JM. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis.* 2018; 102 (5S): 6–12.
3. Smirnova SV, Smolinikova MV. Immune Pathogenesis of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Medical Immunology (Russia).* 2014; 16 (2): 127–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-2-127-138>.
4. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140 (3): 645–53. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.004.
5. Relvas M, Torres T. Pediatric Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2017; 18 (6): 797–811. DOI: 10.1007/s40257-017-0294-9.
6. Tangtato JAA, Lara-Corrales I. Update in the management of pediatric psoriasis. *Curr Opin Pediatr.* 2017; 29 (4): 434–42. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000517.
7. Deng Y, Chang C, Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 50 (3): 377–89. DOI: 10.1007/s12016-016-8535-x.
8. Georgescu SR, Tampa M, Caruntu C, Sarbu MI, Mitran CI, Mitran MI, et al. Advances in Understanding the Immunological Pathways in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (3): 739. DOI: 10.3390/ijms20030739.
9. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (1): 179. DOI: 10.3390/ijms19010179.
10. Frischknecht L, Vecellio M, Selmi C. The role of epigenetics and immunological imbalance in the etiopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019; 11: 1759720X19886505. DOI: 10.1177/1759720X19886505.
11. Diani M, Altomare G, Reali E. T Helper Cell Subsets in Clinical Manifestations of Psoriasis. *J Immunol Res.* 2016; 2016: 7692024. DOI: 10.1155/2016/7692024.
12. Solberg SM, Aarebrot AK, Sarkar I, Petrovic A, Sandvik LF, Bergum B, et al. Mass cytometry analysis of blood immune cells from psoriasis patients on biological therapy. *Eur J Immunol.* 2020. DOI: 10.1002/eji.202048857.
13. Kuptsova D, Radygina T, Murashkin N, Petrichuk SV. Indicators of cellular immunity and suppressor cells of myeloid origin in children with psoriasis. *J Immunopathology, allergology, infectology.* 2020; 3: 55–65. doi: 10.14427/jipai.2020.3.55.
14. Uttarak S, Brembilla NC, Boehncke WH. Regulatory cells in the skin: Pathophysiologic role and potential targets for anti-inflammatory therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (4): 1302–10. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.1011.
15. Zhang L, Li Y, Yang X, Wei J, Zhou S, Zhao Z, et al. Characterization of Th17 and FoxP3(+) Treg Cells in Paediatric Psoriasis Patients. *Scand J Immunol.* 2016; 83 (3): 174–80. DOI: 10.1111/sji.12404.
16. Lizzul PF, Aphale A, Malaviya R, Sun Y, Masud S, Dombrovskiy V, et al. Differential expression of phosphorylated NF-kappaB/RelA in normal and psoriatic epidermis and downregulation of NF-kappaB in response to treatment with etanercept. *J Invest Dermatol.* 2005; 124 (6): 1275–83. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23735.x.
17. Woo YR, Cho DH, Park HJ. Molecular Mechanisms and Management of a Cutaneous Inflammatory Disorder: Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (12): 2684. DOI: 10.3390/ijms18122684.
18. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009; 1 (6): a001651. DOI: 10.1101/cshperspect.a001651.
19. Sun SC, Chang JH, Jin J. Regulation of nuclear factor- κ B in autoimmunity. *Trends Immunol.* 2013; 34 (6): 282–9. DOI: 10.1016/j.it.2013.01.004.
20. George TC, Fanning SL, Fitzgerald-Bocarsly P, Medeiros RB, Highfill S, Shimizu Y, et al. Quantitative measurement of nuclear translocation events using similarity analysis of multispectral cellular images obtained in flow. *J Immunol Methods.* 2006; 311 (1–2): 117–29. DOI: 10.1016/j.jim.2006.01.018.
21. Barteneva NS, Vorobjev IA. Imaging Flow Cytometry Methods and protocols. *Methods Mol Biol.* 2017; 178–88.
22. Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-[kappa]B activity. *Annu Rev Immunol.* 2000; 18: 621–63. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.621.
23. Liao G, Zhang M, Harhaj EW, Sun SC. Regulation of the NF-kappaB-inducing kinase by tumor necrosis factor receptor-associated factor 3-induced degradation. *J Biol Chem.* 2004; 279 (25): 26243–50. DOI: 10.1074/jbc.M403286200.
24. Bhatt D, Ghosh S. Regulation of the NF- κ B-Mediated Transcription of Inflammatory Genes. *Front Immunol.* 2014; 5: 71. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00071.

25. Moorchung N, Kulaar JS, Chatterjee M, Vasudevan B, Tripathi T, Dutta V. Role of NF- κ B in the pathogenesis of psoriasis elucidated by its staining in skin biopsy specimens. *Int J Dermatol*. 2014; 53 (5): 570–4. DOI: 10.1111/jid.12050.
26. Goldminz AM, Au SC, Kim N, Gottlieb AB, Lizzul PF. NF- κ B: an essential transcription factor in psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2013; 69 (2): 89–94. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2012.11.002.
27. Nussbaum L, Chen YL, Ogg GS. Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment. *Br J Dermatol*. 2021; 184 (1): 14–24. DOI: 10.1111/bjd.19380.
28. Luan L, Han S, Wang H, Liu X. Down-regulation of the Th1, Th17, and Th22 pathways due to anti-TNF- α treatment in psoriasis. *Int Immunopharmacol*. 2015; 29 (2): 278–84. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.11.005.
29. Johansen C, Riis JL, Gedebjerg A, Kragballe K, Iversen L. Tumor necrosis factor α -mediated induction of interleukin 17C in human keratinocytes is controlled by nuclear factor κ B. *J Biol Chem*. 2011; 286 (29): 25487–94. DOI: 10.1074/jbc.M111.240671.
30. Andres-Ejarque R, Ale HB, Grys K, et al. Enhanced NF- κ B signaling in type-2 dendritic cells at baseline predicts non-response to adalimumab in psoriasis. *Nat Commun*. 2021; 1: 4741. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25066-9>.