

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 25.12.2023
Принята к печати 06.02.2024



EDN: NFSNIM

Контактная информация:

Курбатова Ольга Владимировна,
канд. мед. наук, старший научный
сотрудник, заведующая лабораторией
экспериментальной иммунологии
и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья
детей» Минздрава России
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский просп., 2, стр. 1
E-mail: putintseva@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-128-138

Возрастная динамика показателей клеточного иммунитета, активность внутриклеточных дегидрогеназ лимфоцитов и функциональная активность нейтрофилов у детей с болезнью Гоше

О.В. Курбатова¹, Г.Б. Мовсисян¹, М.В. Коняшин², С.В. Петричук¹, Д.Г. Купцова¹, Т.В. Радыгина¹,
Е.Л. Семикина^{1,3}, А.С. Потапов^{1,3}, А.П. Фисенко¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Болезнь Гоше (БГ) – это лизосомная болезнь накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования. При БГ происходят хроническая активация макрофагальной системы, нарушение регуляторных функций макрофагов, сдвиг цитокиновой регуляции в сторону провоспалительных цитокинов и развитие хронического воспаления с вовлечением всех иммунных клеток, что может приводить к изменению состава как основных, так и малых популяций лимфоцитов. Сниженная активность бета-глюкоцереброзидазы нарушает нормальную лизосомальную функцию и аутофагию, что приводит к внутриклеточному накоплению гликофинголипидов, создающему самоподдерживающийся цикл нарушения утилизации глюкоцереброзида с усугублением работы как лизосом, так и митохондрий. Известно, что для нелеченых пациентов с БГ характерен более частый и осложненный инфекционный статус, который предположительно может возникать из-за изменений функциональной активности нейтрофилов, вызванных нарушением процесса фагоцитоза и окислительного взрыва в этой популяции клеток. Цель работы: изучить возрастные особенности содержания основных и малых популяций лимфоцитов в периферической крови, активность внутриклеточных дегидрогеназ лимфоцитов и функциональную активность нейтрофилов у детей с БГ. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. В исследование вошли 73 ребенка с БГ, из них в разные возрастные периоды были обследованы 26 детей (у 1 ребенка – 4 пробы, у 3 детей – 3, у 22 пациентов – 2), группа сравнения составила 148 здоровых детей, сопоставимых по возрасту. В соответствии с референсными интервалами для иммунологических показателей дети были разделены на 5 возрастных групп. Определение субпопуляционного состава лимфоцитов, исследование активности сукцинатдегидрогеназы в основных и малых популяциях лимфоцитов (иммуноцитохимический метод) и оценку функциональной активности нейтрофилов проводили методом проточной цитометрии. Показатели субпопуляций лимфоцитов были проанализированы в процентах отклонения от возрастной нормы. Активность внутриклеточных дегидрогеназ (сукцинатдегидрогеназа, НАДН-дегидрогеназа, лактатдегидрогеназа) определяли цитоморфоденситометрическим методом с помощью анализа изображений. Статистические расчеты проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Для детей с БГ характерно снижение NK-клеток, увеличение Th17-лимфоцитов и активированных Т-хелперов с возрастом. Анализ активности внутриклеточных дегидрогеназ выявил снижение процессов окислительного фосфорилирования и гликолиза в лимфоцитах периферической крови у детей с БГ. Функциональная активность нейтрофилов у большинства пациентов детского возраста с БГ соответствовала референсным значениям.

Ключевые слова: дети, болезнь Гоше, проточная цитометрия, T_{reg} , Th_{act} , Th17, NK-клетки, нейтрофилы, иммунометаболизм, митохондрия, внутриклеточные дегидрогеназы

Курбатова О.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (1): 128–38. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-128-138

Age-related changes in the parameters of cellular immunity, the activity of intracellular lymphocyte dehydrogenases and functional activity of neutrophils in children with Gaucher disease

O.V. Kurbatova¹, G.B. Movsisyan¹, M.V. Konyashin², S.V. Petrichuk¹, D.G. Kuptsova¹, T.V. Radygina¹, E.L. Semikina^{1,3}, A.S. Potapov^{1,3}, A.P. Fisenko¹

¹National Medical Research Center for Children's Health of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³The I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (the Sechenov University), Moscow

Gaucher disease (GD) is an autosomal recessively inherited disease that belongs to the group of lysosomal storage diseases. In GD, there is chronic activation of the macrophage system, disruption of the regulatory functions of macrophages, a shift in cytokine regulation towards pro-inflammatory cytokines and the development of chronic inflammation involving all immune cells, which can lead to changes in the composition of both major and minor populations of lymphocytes. Reduced beta-glucocerebrosidase activity impairs normal lysosomal function and autophagy, leading to the intracellular accumulation of glycosphingolipids, creating a self-sustaining cycle of impaired glucocerebroside utilization with the aggravation of both lysosomal and mitochondrial functions. It is known that untreated patients with GD are susceptible to more frequent and complicated infectious diseases, which presumably may arise due to changes in the functional activity of neutrophils caused by the disruption of the process of phagocytosis and oxidative burst in this cell population. The aim: to study the age-related features of the composition of the major and minor populations of peripheral blood lymphocytes, the activity of intracellular dehydrogenases of lymphocytes and the functional activity of neutrophils in children with GD. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the National Medical Research Center for Children's Health of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The study included 73 children with GD, of which 26 children were examined at different age periods (1 child – 4 tests, 3 children – 3 tests, 22 children – 2 tests), the comparison group consisted of 148 healthy children comparable in age. The determination of the subpopulation composition of lymphocytes, the study of succinate dehydrogenase activity in the major and minor populations of lymphocytes (by immunocytochemical method) and the assessment of the functional activity of neutrophils were carried out using flow cytometry. The parameters of lymphocyte subpopulations were analyzed as percentage deviations from the age norm. The activity of intracellular dehydrogenases (succinate dehydrogenase, NADH dehydrogenase, lactate dehydrogenase) was determined by a cytomorphodensitometric method using image analysis. The statistical calculations were performed using the Statistica 10.0 program (StatSoft, USA). A decrease in NK cells and an increase in Th17 cells and activated T helper cells are usually observed in children with GD with age. The analysis of the activity of intracellular dehydrogenases revealed a decrease in the processes of oxidative phosphorylation and glycolysis in peripheral blood lymphocytes in children with GD. The functional activity of neutrophils in the majority of children with GD corresponded to the reference values.

Key words: children, Gaucher disease, flow cytometry, T_{reg} , T_{act} , Th17, NK cells, neutrophils, immunometabolism, mitochondrion, intracellular dehydrogenases

Kurbatova O.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (1): 128–38.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-128-138

Болезнь Гоше (БГ) – это заболевание с ауто-сомно-рецессивным типом наследования, которое относится к нарушениям метаболизма, вызванным мутациями в гене глюкоцереброзидазы (*GBA1*). Бета-глюкоцереброзидаза представляет собой фермент, расщепляющий бета-глюкозидную связь глюкоцереброзидных липидов [1, 2]. Врожденные нарушения метаболизма в первую очередь возникают из-за отсутствия/недостаточного уровня специфических ферментов, необходимых для преобразования жиров или углеводов в энергию или для расщепления аминокислот или других метаболитов, что позволяет им накапливаться и запускать патологические процессы, если не проводить ферментную заместительную терапию (ФЗТ). БГ представляет собой орфанное заболевание, обусловленное накоплением глюкоцереброзидных липидов [3, 4]. Частота БГ составляет 1:40 000–1:70 000 [5].

На сегодняшний день описано более 500 различных мутаций гена *GBA*, из которых наиболее часто встречаются p.N370S и p.L444P [5, 6]. Врожденные нарушения обмена веществ особенно актуальны в педиатрии, поскольку их проявления очень часто приходится на неонатальный период и период грудного возраста. Исторически выделяют 3 клинических типа БГ: 1-й тип – ненейропатический, 2-й тип – острый нейропатический и 3-й тип – хронический нейропатический [1, 6].

Клинические признаки БГ разнообразны, наиболее частыми из них являются спленомегалия, гепатомегалия, цитопения и поражение костей [7].

Глюкоцереброзидаза – гликопротеин, ассоциированный с лизосомной мембраной, состоит из 497 аминокислотных остатков. Фермент присутствует в лизосомах всех тканей, но с разной экспрессией. Наиболее высокий уровень активности фермента наблюдается в тканях эктодермального происхождения, самый низкий – в тканях мезодермального происхождения [8].

В норме при распаде клеток большинство их компонентов реутилизируется. Распад клеточных мембран, являющихся основным источником глюкозилцерамида, происходит в лизосомах макрофагов. Накопление непереработанного субстрата в лизосомах макрофагов приводит к образованию характерных клеток Гоше [6, 9, 10]. Эти клетки имеют гораздо большую продолжительность жизни и в несколько раз крупнее нормальных клеток. Накопление клеток Гоше преимущественно в селезенке и печени приводит к увеличению этих органов. Клетки Гоше метаболически активны, что проявляется стимуляцией высвобождения провоспалительных цитокинов и приводит к вторичным повреждениям тканей и органов [11].

При БГ происходят хроническая активация макрофагальной системы, нарушение регуляторных функций макрофагов, сдвиг цитокиновой регуляции

Correspondence:

Olga V. Kurbatova, Cand. Med. Sci., a senior researcher, Head of the Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 2, building 1, Lomonosovskiy Avenue, Moscow 119991, Russia
E-mail: putintseva@mail.ru

в сторону провоспалительных цитокинов и развитие хронического воспаления с вовлечением всех иммунных клеток, что может приводить к изменению состава как основных, так и малых популяций лимфоцитов [12]. Так, на выборке из 20 пациентов с БГ показано увеличение доли цитотоксических Т-клеток и снижение NK-клеток по сравнению со здоровыми людьми, данный факт авторы связывают с участием данных популяций в патогенезе и прогрессировании БГ [13]. Помимо этого, показано, что, несмотря на ФЗТ, Т-хелперы и В-регуляторные клетки у пациентов с БГ значительно снижены по сравнению с контрольной группой [14]. Показано также значительное снижение доли регуляторных Т-лимфоцитов и их функциональной активности у детей с БГ [12].

Нужно отметить, что внутриклеточная роль бета-глюкоцереброзида не до конца изучена. Современные исследования показывают, что данный фермент взаимодействует с многими белками митохондрий: с цитозольным шапероном, участвующим в сворачивании белков перед импортом в митохондрии (HSC70), белками внешней мембраны митохондрий (TOM70), внутренней мембраны (TIM23 и ATP5B) и матрикса митохондрий (HSP60 и LONP1) [15, 16].

Аномальная активность бета-глюкоцереброзидазы, влияющая на функции лизосом, приводит к внутриклеточному накоплению гликолипидов, нарушая нормальную лизосомальную функцию и аутофагию, что вызывает накопление альфа-синуклеина. Кроме того, накопление альфа-синуклеина нарушает активность глюкоцереброзидазы, создавая самоподдерживающийся цикл лизосомальной дисфункции и накопления альфа-синуклеина, который может задерживать митохондриальные белки в цитозоле, усугубляя как митохондриальную, так и лизосомальную дисфункцию [15].

Метаболическую активность клеток крови можно охарактеризовать рядом ферментов, таких как сукцинатдегидрогеназа (СДГ), НАДН-дегидрогеназа (НАДН-ДГ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Все вышеперечисленные ферменты строго связаны друг с другом структурно и функционально. Нарушения в работе одного звена неизбежно ведут к изменению активности работы другого [17].

Для оценки функционального состояния митохондриального аппарата лимфоцитов периферической крови возможно определение активности ферментов дыхательной цепи: СДГ и НАДН-ДГ, а интенсивность процессов гликолиза можно оценивать по активности ЛДГ – фермента, катализирующего обратимое восстановление пирувиноградной кислоты до молочной в процессе анаэробного гликолиза [18].

Кроме того, известно, что для нелеченых пациентов с БГ характерны частые инфекционные состояния, которые предположительно могут возникать

из-за нарушений функциональной активности нейтрофилов, вызванных нарушением процесса фагоцитоза и окислительного взрыва в этой популяции клеток [19, 20].

Цель настоящей работы – изучить возрастные особенности содержания основных и малых популяций лимфоцитов в периферической крови, активность внутриклеточных дегидрогеназ лимфоцитов и функциональную активность нейтрофилов у детей с БГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Были обследованы 73 ребенка с БГ в возрасте от 1 года до 18 лет (медиана (Me) 10,7 (6,2; 14,6) года), которые находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2016 по 2023 г. Из 73 детей с БГ в разные возрастные периоды были обследованы 26 (у 1 ребенка – 4 пробы, у 3 детей – 3, у 22 пациентов – 2). До 70% пациентов на момент исследования с 2016 по 2018 г. получали препарат Церезим (Джензайм, Ирландия) с переходом в 2019 г. на отечественный биоаналог имиглюцеразы в виде препарата Глуразим (Генериум, Россия) в дозе 30–60 ЕД/кг 1 раз в 2 нед. Переход был осуществлен на основании результатов доклинических и клинических исследований, продемонстрировавших сопоставимость препаратов Глуразим и Церезим по показателям качества (физико-химическим и биофармацевтическим свойствам), безопасности, эффективности и подтвердивших биоэквивалентность, а также терапевтическую эквивалентность препарата Глуразим референтному препарату [21–23].

Группу сравнения составили 148 здоровых детей, сопоставимых по возрасту. В соответствии с референсными интервалами для иммунологических показателей дети были разделены на 5 возрастных групп: 1-я группа – от 1 до 3 лет ($n = 12$), 2-я группа – от 4 до 5 лет ($n = 30$), 3-я группа – от 6 до 9 лет ($n = 33$), 4-я группа – от 10 до 11 лет ($n = 26$), 5-я группа – старше 12 лет ($n = 73$).

Определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводили на проточном цитометре CYTOMICS FC500 (Beckman Coulter, США). В лимфоидном регионе CD45⁺ оценивали популяции Т-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁻), В-лимфоцитов (CD3⁻CD19⁺), NK-клеток (CD3⁻CD16⁺CD56⁺), NKT-клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺), Th17-лимфоцитов (CD3⁺CD4⁺CD161⁺), регуляторных Т-клеток (CD4⁺CD25⁺CD127^{low}) и активированных Т-хелперов (CD4⁺CD25⁺CD127^{high}).

Показатели субпопуляций лимфоцитов были проанализированы в процентах отклонения от возрастной нормы для выявления наиболее типичных изменений иммунологических показателей у детей с БГ. Формула расчета отклонений:

$$X_n = (X_{\min} - X) / 0,01 \times (X_{\max} - X_{\min}),$$

где X_n – значение индивидуального показателя, нормированное на возрастную норму; X – значение изучаемого показателя; X_{\max} – верхняя граница возрастной нормы; X_{\min} – нижняя граница возрастной нормы. Диапазон возрастной нормы принимали за 100%.

Активность дегидрогеназ определяли цитоморфоденситометрическим методом с помощью анализа изображений (ВидеоТест, программа «Морфология 5.2»). Активность ферментов оценивали по общему продукту цитохимической реакции на основании оптической плотности и площади гранул.

Активность СДГ в основных и малых популяциях лимфоцитов определяли иммуноцитохимическим методом на проточном цитометре CYTOMICS FC500 [24]. Метод основан на увеличении гранулярности клеток (показатель бокового светорассеяния) после проведения цитохимической реакции на выявление активности фермента в пермеабиллизированных и окрашенных моноклональными антителами клетках.

Оценку функциональной активности нейтрофилов проводили у 18 детей с БГ с помощью набора FagoFlowEx® Kit на проточном цитометре Novocyt (ACEA Biosciences, США).

Статистические расчеты проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Описательная статистика представлена в виде $Me (Q_{0,25}; Q_{0,75})$. Достоверность результатов оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни, за достоверные принимали отличия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У детей с БГ выявлено снижение абсолютного количества лимфоцитов с возрастом аналогично возрастной динамике снижения в группе условно здоровых детей (таблица 1), достоверной разницы между пациентами с БГ и группой сравнения не выявлено ни в одной возрастной группе.

Оценка основных популяций лимфоцитов показала, что в 1-й возрастной группе достоверно выше содержание цитотоксических Т-лимфоцитов относительно группы сравнения ($p = 0,013$) (таблица 1).

Во 2-й возрастной группе достоверно снижено содержание Т-хелперов ($p = 0,014$) и повышено содержание цитотоксических Т-лимфоцитов ($p = 0,014$) относительно группы сравнения, что привело к снижению иммунорегуляторного индекса ($p = 0,002$; таблица 1). Выявлено также снижение

содержания относительного и абсолютного количества NKT-клеток относительно группы сравнения: $p = 0,017$ и $p = 0,023$ соответственно (таблица 1).

В 3-й возрастной группе достоверных отличий в иммунном статусе пациентов с БГ от группы сравнения выявлено не было.

В 4-й возрастной группе выявлены повышение содержания относительного и абсолютного количества Т-хелперов ($p = 0,01$ и $p = 0,01$ соответственно), снижение содержания относительного и абсолютного количества NK-клеток ($p = 0,003$ и $p = 0,033$ соответственно), а также повышение иммунорегуляторного индекса ($p = 0,04$; таблица 1).

Для 5-й возрастной группы отмечено наибольшее количество отклонений показателей клеточного иммунитета у пациентов с БГ относительно группы сравнения: снижение доли Т-хелперов ($p = 0,043$) и NKT-клеток ($p = 0,001$), увеличение доли цитотоксических Т-лимфоцитов ($p = 0,005$) и В-клеток ($p = 0,03$), снижение абсолютного количества Т-хелперов ($p = 0,032$) и NK-клеток ($p = 0,031$), а также иммунорегуляторного индекса ($p = 0,001$; таблица 1).

Анализ содержания малых популяций CD4⁺ Т-клеток у детей с БГ не выявил отличий от группы сравнения в 1-й возрастной группе (таблица 2).

Во 2-й возрастной группе достоверно снижены относительное содержание Т-регуляторных клеток (% от всех лимфоцитов, $p = 0,001$) и абсолютные значения ($p = 0,019$; таблица 2). Содержание Т-хелперов 17-го типа (% CD4) значимо выше, чем в группе сравнения ($p = 0,005$; таблица 2).

В 3-й возрастной группе выявлено значимое повышение содержания Th17-лимфоцитов ($p = 0,001$; таблица 2).

В 4-й возрастной группе также выявлено повышение содержания относительного и абсолютного количества Th17-лимфоцитов ($p = 0,049$) и снижение доли Т-регуляторных клеток (% от всех лимфоцитов; $p = 0,015$; таблица 2).

Для 5-й возрастной группы выявлено значимое повышение доли Th17-лимфоцитов ($p = 0,029$; таблица 2).

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов в процентах отклонения от возрастной нормы выявил наиболее типичные изменения иммунологических показателей у детей с БГ: относительное количество Т-лимфоцитов соответствовало референсным интервалам у большинства детей, было повышено в 26,7% случаев, снижение отмечено только у 11,9% пациентов (рисунок 1). Содержание Т-хелперов было повышено у 31,4%, а снижено у 24,5% детей; у 30,4% пациентов выявлено снижение доли Т-цитотоксических лимфоцитов, а повышение – у 21,6% (рисунок 1). Содержание NK-клеток только у 2% детей было повы-

Таблица 1
Показатели основных популяций лимфоцитов у детей с БГ в зависимости от возраста (Me (Q_{0,25}; Q_{0,75}))

Table 1
The parameters of the major lymphocyte populations in children with Gaucher disease (GD) depending on age (Me (Q_{0,25}; Q_{0,75}))

Показатель Parameter	Группа Study group	Возрастная группа Age group				
		1	2	3	4	5
Абсолютное количество всех лимфоцитов Absolute lymphocyte count	Пациенты с БГ GD patients	3830,0 (2920,6; 4237,8)	3429,7 (2560,4; 4048,8)	2395,3 (2177,3; 2790,2)	2131,9 (1818,3; 2500,0)	1972,5 (1598,8; 2340,8)
	Группа сравнения Comparison group	3839,0 (2321,7; 6209,5)	3401,2 (2947,2; 4595,0)	2303,9 (2157,4; 2616,6)	1817,5 (1707,6; 2110,1)	2037,7 (1780,2; 2432,0)
Т-лимфоциты, % от всех лимфоцитов T cells, % of all lymphocytes	Пациенты с БГ GD patients	65,6 (62,1; 69,2)	69,4 (66,6; 73,6)	72,2 (66,4; 77,9)	75,9 (70,7; 80,9)	74,6 (70,8; 79,3)
	Группа сравнения Comparison group	54,5 (54,3; 66,2)	69,9 (63,9; 73,2)	73,1 (69,7; 78,5)	70,1 (66,6; 76,9)	73,9 (69,0; 80,2)
Т-лимфоциты, абс. T cells, absolute count	Пациенты с БГ GD patients	2497,0 (1844,4; 2913,4)	2342,5 (1962,1; 2808,9)	1698,6 (1485,6; 2155,3)	1683,3 (1358,0; 1895,1)	1540,0 (1227,2; 1808,6)
	Группа сравнения Comparison group	2093,3 (1537,3; 3371,9)	2419,8 (1773,1; 3087,5)	1703,2 (1598,9; 1882,7)	1236,6 (1177,6; 1768,6)	1542,9 (1286,8; 1832,0)
Т-хелперы, % от всех лимфоцитов T helper cells, % of all lymphocytes	Пациенты с БГ GD patients	36,4 (32,6; 40,0)	34,4** (30,7; 36,1)	38,4 (33,2; 41,9)	43,7* (38,5; 45,6)	40,1** (36,1; 43,9)
	Группа сравнения Comparison group	36,2 (32,6; 37,4)	40,3 (35,2; 43,8)	38,5 (33,7; 44,5)	33,2 (31,4; 38,3)	42,8 (37,3; 47,1)
Т-хелперы, абс. T helper cells, absolute count	Пациенты с БГ GD patients	1372,8 (854,9; 1650,1)	1091,3 (816,3; 1465,4)	904,6 (776,8; 1044,4)	915,2* (736,5; 1159,0)	808,3** (545,9; 927,0)
	Группа сравнения Comparison group	1253,9 (839,7; 2322,7)	1358,1 (1083,7; 1661,1)	856,4 (805,2; 1041,5)	627,6 (582,5; 799,5)	882,8 (743,2; 1069,1)
Цитотоксические Т-лимфоциты, % от всех лимфоцитов Cytotoxic T cells, % of all lymphocytes	Пациенты с БГ GD patients	27,8** (26,2; 34,3)	27,1** (25,7; 33,2)	31,0 (25,5; 32,8)	27,8 (22,9; 32,8)	32,6** (24,9; 37,9)
	Группа сравнения Comparison group	19,6 (18,4; 25,1)	23,8 (21,0; 27,0)	26,8 (24,7; 33,3)	27,8 (24,9; 30,3)	27,4 (24,0; 32,5)
Цитотоксические Т-лимфоциты, абс. Cytotoxic T cells, absolute count	Пациенты с БГ GD patients	1025,5 (918,2; 1660,2)	983,0 (750,5; 1124,5)	731,9 (652,0; 796,1)	579,3 (517,5; 700,7)	666,2 (429,1; 799,2)
	Группа сравнения Comparison group	735,6 (582,0; 1143,6)	835,4 (604,9; 955,2)	613,7 (557,0; 800,0)	498,5 (446,7; 613,5)	593,7 (442,7; 741,4)
CD4/CD8	Пациенты с БГ GD patients	1,2 (1,1; 1,5)	1,3** (0,9; 1,5)	1,2 (1,1; 1,6)	1,7** (1,3; 1,9)	1,2** (1,0; 1,6)
	Группа сравнения Comparison group	1,7 (1,4; 2,0)	1,6 (1,4; 1,9)	1,5 (1,1; 1,8)	1,3 (1,1; 1,4)	1,5 (1,3; 1,8)
В-лимфоциты, % от всех лимфоцитов B cells, % of all lymphocytes	Пациенты с БГ GD patients	23,2 (20,2; 25,9)	20,8 (17,4; 23,4)	17,2 (13,0; 21,6)	17,7 (14,0; 19,3)	15,4** (12,4; 18,3)
	Группа сравнения Comparison group	29,7 (24,8; 30,8)	16,0 (13,7; 21,4)	16,4 (13,5; 17,8)	13,7 (11,6; 15,2)	12,7 (10,1; 15,7)
В-лимфоциты, абс. B cells, absolute count	Пациенты с БГ GD patients	939,0 (695,4; 950,0)	611,1 (484,8; 817,0)	415,5 (352,9; 488,0)	372,0 (234,9; 477,1)	252,6 (192,9; 377,4)
	Группа сравнения Comparison group	1181,5 (575,1; 1844,7)	527,5 (448,2; 823,5)	377,7 (321,0; 477,4)	283,5 (221,1; 321,2)	276,6 (198,5; 360,3)
NK-клетки, % от всех лимфоцитов NK cells, % of all lymphocytes	Пациенты с БГ GD patients	9,4 (6,4; 12,0)	9,9 (5,8; 13,4)	8,5 (6,2; 12,4)	7,3** (5,2; 10,5)	9,1 (6,8; 12,1)
	Группа сравнения Comparison group	14,7 (9,0; 16,0)	13,0 (8,7; 16,3)	9,5 (7,1; 12,1)	16,1 (10,6; 19,8)	11,4 (7,0; 16,0)
NK-клетки, абс. NK cells, absolute count	Пациенты с БГ GD patients	359,2 (217,3; 668,1)	310,8 (178,8; 431,1)	227,5 (152,4; 361,1)	141,4** (98,0; 207,2)	161,2** (118,6; 261,0)
	Группа сравнения Comparison group	564,1 (209,3; 992,8)	404,1 (254,7; 583,7)	213,7 (163,0; 280,0)	283,4 (196,4; 392,0)	231,0 (134,1; 351,2)
NKT-клетки, % от всех лимфоцитов NKT cells, % of all lymphocytes	Пациенты с БГ GD patients	1,2 (0,4; 4,1)	1,1** (0,5; 1,4)	1,9 (0,8; 4,3)	1,9 (1,2; 2,6)	1,5* (0,9; 2,6)
	Группа сравнения Comparison group	0,397 (0,298; 0,495)	1,6 (1,2; 3,4)	1,8 (0,8; 3,1)	1,9 (1,4; 4,0)	3,0 (1,7; 5,6)
NKT-клетки, абс. NKT cells, absolute count	Пациенты с БГ GD patients	71,6 (11,8; 171,8)	33,1** (18,7; 50,2)	49,1 (18,3; 119,1)	38,1 (20,1; 98,5)	28,2* (12,9; 58,8)
	Группа сравнения Comparison group	11,5 (11,4; 11,5)	52,0 (34,9; 151,4)	50,1 (19,7; 69,8)	35,7 (22,5; 77,3)	62,6 (35,3; 119,9)

Примечание. Здесь, в таблице 2 и на рисунке 5: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.
Note. Here, in table 2 and in figure 5: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

шено, для большинства (53,9%) пациентов было характерно снижение данного показателя (рисунк 1).

Анализ отклонения содержания малых популяций CD4⁺ Т-клеток у детей с БГ выявил, что у большинства пациентов (43,1%) регуляторные Т-клетки соответство-

вали референсному интервалу, а у 40,2% детей были снижены, повышение отмечено только в 16,7% случаев (рисунк 2).

Содержание Th17-лимфоцитов и активированных Т-хелперов было повышено у 56,9% и 33,3% детей соот-

Таблица 2

Показатели малых популяций лимфоцитов у детей с БГ в зависимости от возраста (Me ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$))

Table 2

The parameters of the minor lymphocyte populations in children with GD depending on age (Me ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$))

Показатель Parameter	Группа Study group	Возрастная группа Age group				
		1	2	3	4	5
Активированные Т-лимфоциты, % от всех лимфоцитов Activated T cells, % of all lymphocytes	Пациенты с БГ GD patients	5,8 (4,1; 7,2)	5,9 (3,2; 8,7)	5,7 (3,3; 9,2)	6,6 (2,5; 8,0)	6,9 (4,4; 8,5)
	Группа сравнения Comparison group	3,9 (2,5; 5,2)	4,7 (2,9; 6,2)	5,8 (4,1; 8,2)	8,0 (4,4; 10,7)	6,4 (4,1; 8,6)
Активированные Т-лимфоциты, % от всех Т-лимфоцитов Activated T cells, % of all T cells	Пациенты с БГ GD patients	8,4 (6,1; 10,8)	9,1 (4,2; 11,5)	7,6 (4,7; 11,2)	7,2 (3,3; 10,6)	7,6 (5,9; 11,2)
	Группа сравнения Comparison group	6,3 (4,6; 7,9)	5,6 (3,9; 7,3)	7,9 (4,1; 10,4)	11,0 (6,7; 13,4)	8,3 (5,3; 10,6)
Активированные Т-лимфоциты, абс. Activated T cells, absolute count	Пациенты с БГ GD patients	208,2 (142,4; 525,2)	186,8 (117,2; 271,4)	161,3 (90,5; 221,2)	127,3 (55,6; 201,0)	123,0 (74,5; 189,0)
	Группа сравнения Comparison group	108,9 (96,3; 121,4)	156,0 (106,0; 252,0)	153,4 (82,1; 212,0)	145,7 (71,1; 192,5)	124,0 (83,5; 175,7)
Регуляторные Т-лимфоциты, % от всех лимфоцитов Regulatory T cells, % of all lymphocytes	Пациенты с БГ GD patients	2,7 (1,6; 3,3)	2,5** (2,1; 3,2)	3,4 (2,7; 3,6)	2,9** (2,7; 3,2)	3,2 (2,5; 3,7)
	Группа сравнения Comparison group	2,7 (2,4; 3,4)	3,4 (2,9; 4,4)	3,5 (3,2; 4,4)	3,4 (3,0; 3,5)	3,3 (2,8; 4,0)
Регуляторные Т-лимфоциты, % от всех Т-хелперов Regulatory T cells, % of all T helper cells	Пациенты с БГ GD patients	7,1 (6,6; 9,7)	7,5 (6,3; 9,2)	8,6 (7,6; 11,2)	6,9 (6,2; 7,9)	7,5 (6,8; 8,5)
	Группа сравнения Comparison group	7,1 (6,5; 10,30)	8,9 (7,3; 11,2)	9,7 (8,3; 11,1)	9,7 (8,0; 11,2)	7,4 (6,9; 9,1)
Регуляторные Т-лимфоциты, абс. Regulatory T cells, absolute count	Пациенты с БГ GD patients	81,0 (67,4; 140,0)	78,7** (51,3; 121,3)	79,3 (62,7; 98,0)	69,1 (54,4; 77,1)	59,8 (47,0; 74,9)
	Группа сравнения Comparison group	129,2 (54,6; 164,9)	129,1 (110,2; 158,4)	82,0 (64,6; 114,0)	60,3 (52,7; 67,8)	67,7 (55,0; 81,6)
Активированные Т-хелперы, % от всех лимфоцитов Activated T helper cells, % of all lymphocytes	Пациенты с БГ GD patients	1,6 (1,4; 2,4)	2,5 (1,7; 3,0)	3,9 (2,9; 4,5)	4,5 (3,3; 5,7)	6,6 (5,2; 8,1)
	Группа сравнения Comparison group	1,4 (1,1; 2,7)	2,9 (1,6; 3,2)	3,6 (3,3; 5,3)	5,5 (3,9; 6,2)	6,7 (4,581; 8,931)
Активированные Т-хелперы, % от всех Т-хелперов Activated T helper cells, % of all T helper cells	Пациенты с БГ GD patients	5,1 (4,2; 5,9)	7,6 (5,3; 8,8)	10,0 (8,6; 12,2)	9,4** (7,3; 14,2)	16,3 (14,2; 19,1)
	Группа сравнения Comparison group	3,8 (3,3; 7,3)	7,0 (4,7; 9,9)	10,2 (8,1; 13,2)	15,2 (11,9; 17,5)	15,4 (11,3; 20,2)
Активированные Т-хелперы, абс. Activated T helper cells, absolute count	Пациенты с БГ GD patients	76,4 (41,0; 115,5)	74,2 (50,2; 111,1)	91,4 (78,1; 113,2)	101,3 (66,4; 119,1)	129,5 (82,3; 168,3)
	Группа сравнения Comparison group	41,4 (31,9; 169,6)	76,0 (70,3; 117,7)	91,4 (77,5; 137,3)	109,2 (77,2; 123,3)	129,0 (90,5; 204,9)
Т-хелперы 17-го типа, % от всех лимфоцитов T helper 17 cells, % of all lymphocytes	Пациенты с БГ GD patients	3,2 (2,4; 4,5)	5,1 (4,3; 6,0)	7,6** (6,4; 10,0)	9,6** (8,4; 10,6)	10,3** (8,2; 12,2)
	Группа сравнения Comparison group	3,3 (3,0; 3,6)	4,9 (3,6; 5,2)	5,5 (4,0; 6,3)	6,2 (5,7; 8,0)	8,4 (6,2; 11,2)
Т-хелперы 17-го типа, % от всех Т-хелперов T helper 17 cells, % of all T helper cells	Пациенты с БГ GD patients	9,1 (6,1; 11,5)	16,3** (12,0; 17,8)	23,6* (18,1; 25,2)	24,6* (20,1; 28,6)	26,3* (21,7; 31,5)
	Группа сравнения Comparison group	8,8 (8,1; 11,0)	11,8 (10,0; 13,7)	12,3 (11,0; 16,0)	18,8 (16,1; 23,2)	19,5 (16,2; 25,2)
Т-хелперы 17-го типа, абс. T helper 17 cells, absolute count	Пациенты с БГ GD patients	141,4 (59,1; 202,6)	164,5 (129,5; 197,8)	206,1** (177,0; 229,3)	200,3* (176,1; 245,5)	175,4 (140,6; 234,5)
	Группа сравнения Comparison group	137,9 (68,0; 204,4)	161,8 (145,5; 170,3)	137,3 (95,0; 145,7)	127,2 (112,7; 149,5)	171,6 (143,2; 223,0)

ветственно, а снижение данных показателей было выявлено только у 16,7% и 18,6% пациентов соответственно (рисунки 2).

Анализ возрастной динамики отклонений показателей клеточного иммунитета от референсных значений выявил достоверное увеличение Т-хелперов с возрастом (рисунки 3А). Цитотоксические Т-лимфоциты значимо снижались к возрасту 10–11 лет, не выходя за пределы референсного интервала, а потом повышались к возрасту старше 12 лет (рисунки 3Б). Содержание

В-клеток в основном соответствовало возрастным референсным значениям (рисунки 3В). Содержание НК-клеток достоверно снижалось с возрастом и с 6–9 лет находилось ниже референсного диапазона (рисунки 3Г).

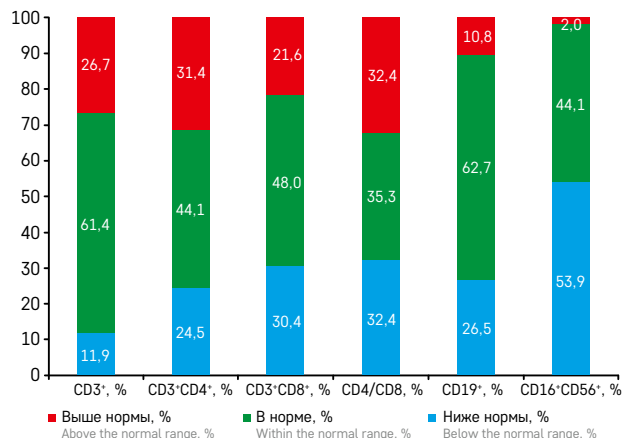
Анализ возрастной динамики отклонений показателей клеточного иммунитета от референсных значений малых популяций CD4⁺ Т-клеток выявил значимое увеличение Th17-лимфоцитов ($p = 0,012$; рисунки 4А) и активированных Т-хелперов ($p = 0,019$;

Рисунок 1

Распределение пациентов с БГ в зависимости от индивидуальных отклонений основных популяций лимфоцитов

Figure 1

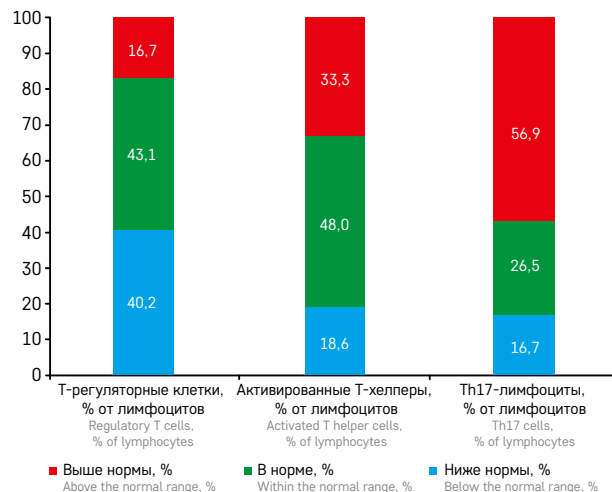
The distribution of GD patients according to individual deviations in the major lymphocyte populations

**Рисунок 2**

Распределение пациентов с БГ в зависимости от индивидуальных отклонений малых популяций лимфоцитов

Figure 2

The distribution of GD patients according to individual deviations in the minor lymphocyte populations

**Рисунок 3**

Возрастная динамика отклонений от референсных значений основных популяций лимфоцитов у детей с БГ (Me (Q_{0.25}; Q_{0.75})). Объяснение в тексте

Figure 3

Age-related changes in the deviations from reference values in the major lymphocyte populations in children with (Me (Q_{0.25}; Q_{0.75})). An explanation is given in the text

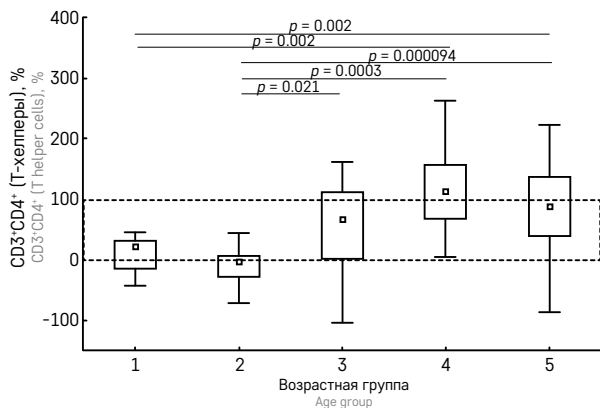
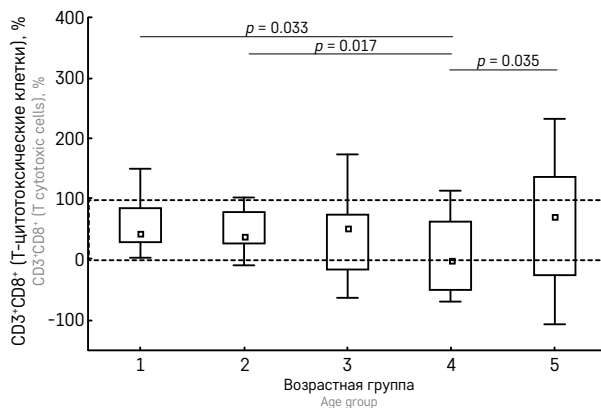
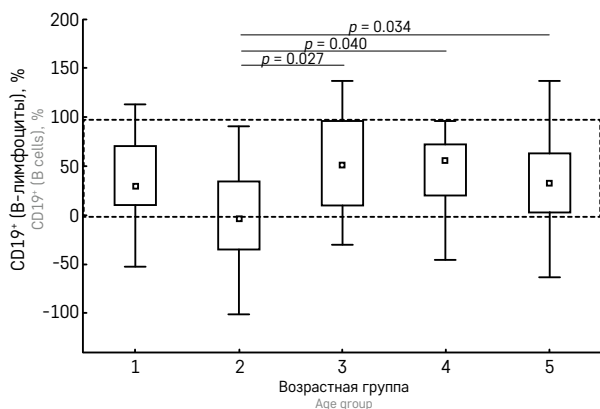
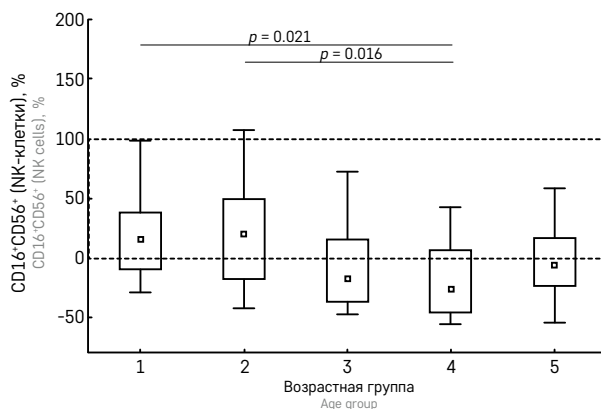
А**Б****В****Г**

рисунок 4Б) с возрастом. Содержание Т-регуляторных клеток в основном находилось в пределах референсных значений и не зависело от возраста (рисунок 4В).

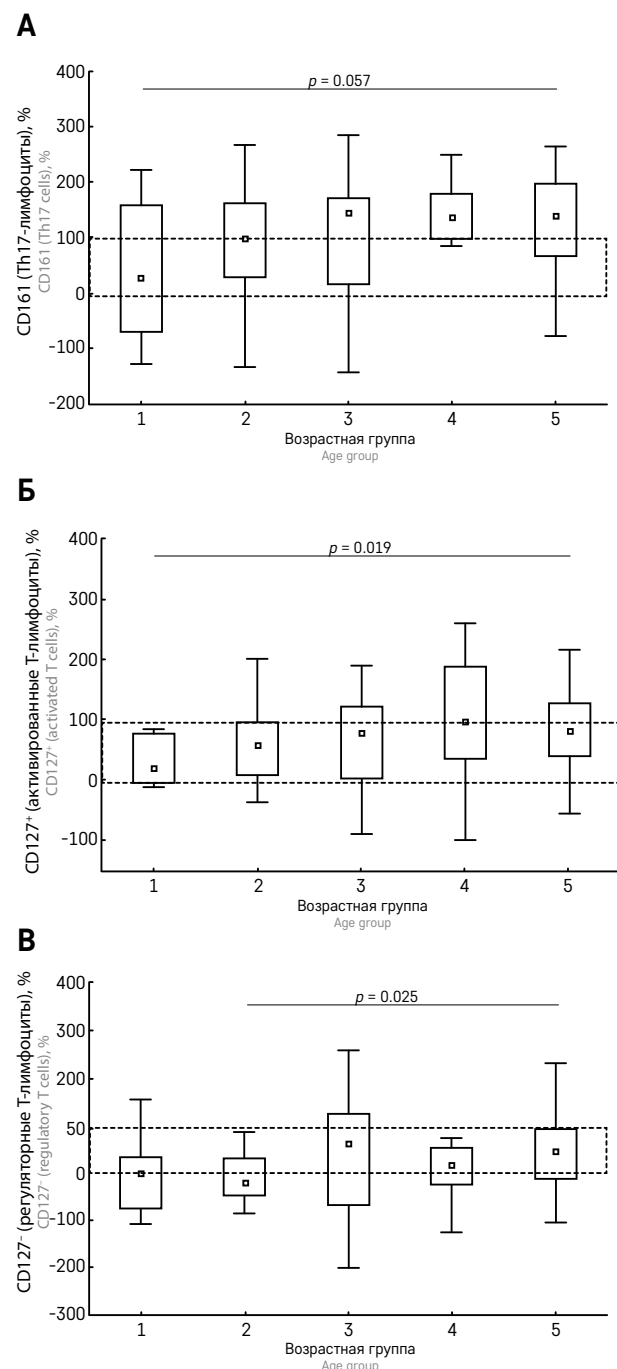
Исследование внутриклеточных дегидрогеназ в общей популяции лимфоцитов у детей с БГ выявило снижение активности ферментов, при этом степень снижения была разной и составила: СДГ в среднем на 34%, НАДН-ДГ – на 30%, ЛДГ – на 32% от показателей условно здоровых детей (рисунок 5).

Рисунок 4

Возрастная динамика отклонений от референсных значений малых популяций лимфоцитов у детей с БГ (Me ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)). Объяснение в тексте

Figure 4

Age-related changes in the deviations from reference values in the minor lymphocyte populations in children with GD (Me ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)). An explanation is given in the text



Детальный анализ активности СДГ в субпопуляциях лимфоцитов выявил, что у детей с БГ относительно группы сравнения снижение было значимым во всех популяциях, при этом максимальное снижение отмечено в активированных Т-хелперах, Th17-лимфоцитах и Т-цитотоксических лимфоцитах, в В-клетках выявлено минимальное снижение активности (рисунок 6).

Оценка функции нейтрофилов у детей с БГ выявила, что у 3 (16,7%) из 18 пациентов индекс стимуляции гранулоцитов был ниже пороговых значений ($N < 30$), а у остальных пациентов индекс соответствовал референсному интервалу ($N > 30$). Фагоцитирующая способность измерялась в диапазоне от 93,5 до 99,8% (Me 98,6% (98,2%; 99,3%)), что также соответствовало референсному интервалу.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

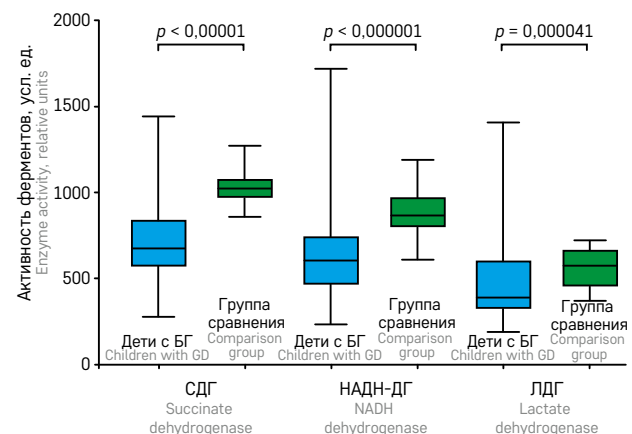
Проведенные нами исследования показали, что возрастная динамика показателей клеточного иммунитета у детей с БГ повторяет динамику группы сравнения. Тем не менее выявлен ряд показателей, которые превышают или снижены относительно контрольной группы. У детей с БГ отмечено значимое повышение цитотоксических Т-лимфоцитов в 1-й, 2-й и 5-й возрастных группах. В остальных группах также наблюдалась подобная тенденция, что согласуется с данными А.М. Zahran и подтверждает участие данной популяции в патогенезе БГ [13]. Помимо этого, выявлено снижение доли Т-хелперов во 2-й и

Рисунок 5

Активность внутриклеточных дегидрогеназ лимфоцитов у детей с БГ и в группе сравнения

Figure 5

The intracellular dehydrogenase activity of lymphocytes in children with GD and in children from the comparison group



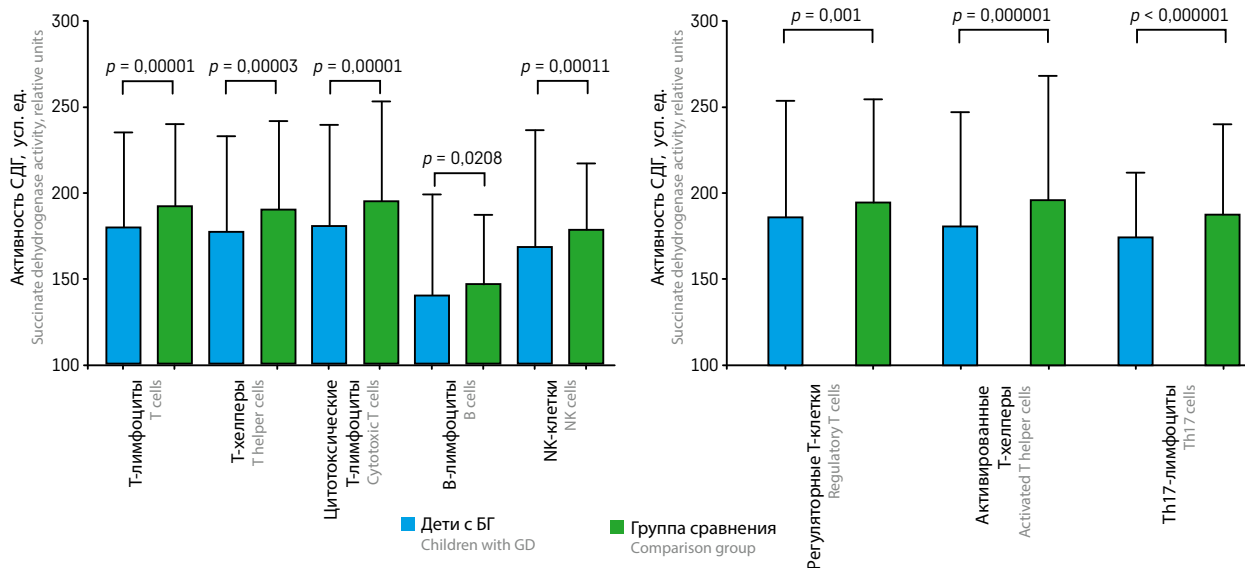
Показатель Parameter	Дети с БГ Children with GD	Группа сравнения Comparison group
СДГ Succinate dehydrogenase	676* (848–560)	1025 (1085–960)
НАДН-ДГ NADH dehydrogenase	606* (752–460)	867,6 (971–791)
ЛДГ Lactate dehydrogenase	389* (605–319)	579,2 (670–447)

Рисунок 6

Активность СДГ в популяциях лимфоцитов у детей с БГ и в группе сравнения

Figure 6

The succinate dehydrogenase activity of lymphocyte populations in children with GD and in children from the comparison group



5-й возрастных группах, что приводило к значимому снижению иммунорегуляторного индекса. В 4-й и 5-й возрастных группах было значимо снижено содержание абсолютного количества NK-клеток относительно группы сравнения. Помимо этого, в нашем исследовании выявлено снижение NKT-клеток во 2-й и 5-й возрастных группах. Снижение NK-клеток в периферической крови может быть обусловлено участием этой популяции клеток в воспалительных процессах непосредственно в печени [25].

Анализ содержания малых популяций CD4⁺ T-клеток у детей с БГ выявил повышенное содержание Th17-лимфоцитов относительно группы сравнения, начиная с возраста 3–5 лет. Данный факт может объяснять усиление воспалительного процесса с присоединением аутоиммунного компонента течения БГ, который может быть связан с необходимостью удаления поврежденных клеток, в том числе клеток печени. В экспериментальных исследованиях на мышинной модели с БГ показано, что избыток глюкозилцерамидов в клетках имеет решающее значение для активации антиген-презентирующей функции клеток и индукции иммунного ответа по типу Th1- и Th17-лимфоцитов, что согласуется с полученными нами данными [26].

В нашем исследовании оценка содержания регуляторных T-лимфоцитов у детей с БГ выявила снижение доли только во 2-й и 4-й возрастных группах, в остальных группах содержание клеток соответствовало референсным значениям. Похожий результат был описан А.М. Zahran о снижении данной популяции при анализе ограниченной выборки у 20 пациентов с БГ [12].

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов в процентах отклонения от возрастной нормы выявил наиболее типичные изменения иммунологических показателей у детей с БГ: относительное количество T-лимфоцитов, T-хелперов и T-цитотоксических лимфоцитов соответствовало референсным интервалам у большинства детей, при этом содержание NK-клеток для большинства детей было снижено. Анализ отклонения содержания малых популяций лимфоцитов у детей с БГ выявил, что только у 43% пациентов регуляторные T-клетки соответствовали норме, а у 40% детей отмечено снижение этой популяции. Содержание Th17-лимфоцитов было повышено у большинства (56,9%) обследованных нами детей. Активированные T-хелперы в основном находились в пределах референсных значений или были повышены.

Исследование активности дегидрогеназ лимфоцитов у детей с БГ выявило снижение активности всех изученных ферментов относительно показателей условно здоровых детей. Полученный результат согласуется с данными других исследователей, которые продемонстрировали возможность взаимодействия бета-глюкоцереброзида с многими белками митохондрий и снижение их функций [15, 16].

Интересно отметить, что снижение активности СДГ было выявлено во всех популяциях, но при этом максимальное снижение отмечено в активированных T-хелперах, Th17-лимфоцитах и T-цитотоксических лимфоцитах, а минимальное снижение активности – в B-клетках. Возможно, это связано с переключением иммунометаболизма эффекторных клеток в процессе их активации с окислительного фосфорилирования на гликолиз для удовлетворения потребностей синтеза и пролиферации [27].

Оценка функции нейтрофилов у 18 детей с БГ выявила, что индекс стимуляции гранулоцитов и фагоцитирующая способность нейтрофилов в большинстве случаев соответствовали референсному интервалу. Возможно, дисфункция нейтрофилов при БГ присоединяется в более старшем возрасте, когда повышается риск развития сепсиса у данных пациентов [19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для детей с БГ характерно снижение NK-клеток, увеличение Th17-лимфоцитов и активированных Т-хелперов с возрастом.

Анализ активности внутриклеточных дегидрогеназ выявил снижение процессов окислительного фосфорилирования и гликолиза в лимфоцитах периферической крови у детей с БГ.

Функциональная активность нейтрофилов у большинства детей с БГ соответствовала референсным значениям.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

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

Movsisyan G.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2881-4703>

Konyashin M.V. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3206-8090>

Petrchuk S.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0896-6996>

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

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

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

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

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

Литература

- Stone W.L., Basit H., Mukkamalla S.K.R., Master S.R. Gaucher Disease. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Futerman A.H., Zimran A. (eds.). Gaucher Disease. Taylor & Francis Group, LLC; 2007. 528 p.
- Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Мамонов В.Е., Яцык Г.А., Цветаева Н.В., Гундобина О.С. и др. Национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение болезни Гоше». М.; 2014. 21 с. [Lukina E.A., Sysoeva E.P., Mamonov V.E., Yatsyk G.A., Tsvetaeva N.V., Gundobina O.S. et al. National clinical guidelines "Diagnosis and treatment of Gaucher disease". Moscow; 2014, p 21. (In Russ.)].
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Гоше. М.: Союз педиатров России; 2015. 16 с. [Federal clinical guidelines for the provision of medical care for children with Gaucher disease. Moscow: the Union of Pediatricians of Russia; 2015, p 16. (In Russ.)].
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Гоше. М.: Союз педиатров России; 2021. 16 с. [Электронный ресурс] URL: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C%D0%93%D0%BE%D1%88%D0%B5_1.06.2021.pdf (дата обращения 07.02.2024). [Federal clinical guidelines for the provision of medical care for children with Gaucher disease. Moscow: the Union of Pediatricians of Russia; 2021, p 16. (Electronic resource) URL: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C%D0%93%D0%BE%D1%88%D0%B5_1.06.2021.pdf (access date 07.02.2024. (In Russ.)].
- Давыдова А.В. Лизосомные болезни накопления: болезнь Гоше. Сибирский медицинский журнал (Иркутск) 2009; 88 (5): 9–14. [Davydova A.V. Lysosomal storage disorders: Gaucher's disease. Siberian medical journal (Irkutsk) 2009; 88 (5): 9–14. (In Russ.)].
- Мовсисян Г.Б., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Мазанова Н.Н., Хазыкова Д.В., Фирумянц А.И. и др. Опыт применения велаглуцеразы альфа у детей с болезнью Гоше 1-го типа в России. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; 22 (3): 94–102. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-94-102. [Movsisyan G.B., Savost'yanov K.V., Pushkov A.A., Mazanova N.N., Khazykova J.V., Firumyants A.I., et al. Velaglucerase alfa for treatment in children with Gaucher disease type 1: the Russian experience. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2023; 22 (3): 94–102. (In Russ.)].
- Букина Т.М., Басистова А.А., Белогурова М.Б., Гундобина О.С. Болезнь Гоше: патогенез и клинические проявления. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2004; 3 (4): 36–42. [Bukina T.M., Basistova A.A., Belogurova M.B., Gundobina O.S. Gaucher disease: pathogenesis and clinical manifestations. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2004; 3 (4): 36–42. (In Russ.)].
- Белогурова М.Б. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение болезни Гоше. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2008; 7 (4): 11–17. [Belogurova M.B. Pathogenesis, clinical manifestation, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2008; 7 (4): 11–17. (In Russ.)].
- Пономарев Р.В., Лукина Е.А. Болезнь Гоше: достижения и перспективы. Терапевтический архив 2021; 93 (7): 830–6. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200912 [Ponomarev R.V., Lukina E.A. Gaucher disease: achievements and prospects. Therapeutic Archive 2021; 93 (7): 830–6. (In Russ.)].
- Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Кудлай Д.А., Борозинец А.Ю. Болезнь Гоше у детей: что изменилось в XXI веке. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО) 2019; 6 (4): 19–24. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-19-24. [Belogurova M.B.,

- Dinikina Yu.V., Kudlay D.A., Borozinets A.Yu. Gaucher disease in children: what has changed in the 21st century. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2019; 6 (4): 19–24. (In Russ.).
12. Zahran A.M., Saad K., Abo-Elala M.G., Elouseily E.M., Gad E.F., Elgheet A.M.A., et al. Down-regulation of Regulatory T-cells in Children With Gaucher Disease Under Enzyme Replacement Therapy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; 25: 1076029619889685. DOI: 10.1177/1076029619889685
 13. Zahran A.M., Saad K., Elsayh K.I., Abdou M.A.A., Abo-Elgheet A.M., Elouseily E.M., et al. Upregulation of Cytotoxic T-cells in pediatric patients with Gaucher disease. *Sci Rep* 2022; 12 (1): 4977. DOI: 10.1038/s41598-022-08843-4
 14. Zahran A.M., Youssef M.A.M., Shafik E.A., Zahran Z.A.M., El-Badawy O., Abo Elgheet A.M., Elsayh K.I. Downregulation of B regulatory cells and upregulation of T helper 1 cells in children with Gaucher disease undergoing enzyme replacement therapy. *Immunol Res* 2020; 68 (2): 73–80. DOI: 10.1007/s12026-020-09129-5
 15. Klein A.D., Outeiro T.F. Glucocerebrosidase mutations disrupt the lysosome and now the mitochondria. *Nat Commun* 2023; 14 (1): 6383.
 16. Baden P., Perez M.J., Raji H., Bertoli F., Kalb S., Illescas M., et al. Glucocerebrosidase is imported into mitochondria and preserves complex I integrity and energy metabolism. *Nat Commun* 2023; 14 (1): 1930. DOI: 10.1038/s41467-023-37454-4
 17. Курбатова О.В., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Семикина Е.Л., Потапов А.С. Возрастные особенности субпопуляционного состава и метаболизма лимфоцитов у детей с болезнью Вильсона–Коновалова. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2023; 2: 5–11. DOI: 10.48612/cgma/a5rx-evxd-xkk9 [Kurbatova O.V., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Radygina T.V., Semikina E.L., Potapov A.S. Age-related features of subpopulation composition and lymphocyte metabolism in children with Wilson–Konovalov disease. *Kremlin Medicine Journal* 2023; 2: 5–11. (In Russ.).]
 18. Курбатова О.В., Измайлова Т.Д., Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Полякова С.И., Мирошкина Л.В., и др. Митохондриальная дисфункция у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2014; 69 (7–8): 78–84. DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1112 [Kurbatova O.V., Izmailova T.D., Surkov A.N., Namazova-Baranova L.S., Polyakova S.I., Miroshkina L.V., et al. Mitochondrial dysfunction in children with hepatic forms of glycogen storage disease. *Annals of the Russian academy of medical sciences* 2014; 69 (7–8): 78–84. (In Russ.).]
 19. Giraldo P., Alfonso P., Irún P., Gort L., Chabás A., Vilageliu L., et al. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7 (1): 17. DOI: 10.1186/1750-1172-7-17
 20. Nalysnyk L., Rotella P., Simeone J.C., Hamed A., Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology* 2017; 22 (2): 65–73. DOI: 10.1080/10245332.2016.1240391
 21. Дегтерев М.Б., Смолов М.А., Вишневский А.Ю., Шукуров Р.Р. Физико-химическая характеристика имиглюцеразы биоаналогичного и референтного препарата масс-спектрометрическими методами. В кн.: *Биотехнология: состояние и перспективы развития. Материалы международного конгресса. М.; 2019. С. 302–303.* [Degterev M.B., Smolov M.A., Vishnevskiy A.Yu., Shukurov R.R. Physico-chemical characterization of imiglucerase bio-analogous and reference preparation by mass spectrometric methods. In: *Biotechnology: state and development prospects. Proceedings of the International Congress. Moscow; 2019. Pp. 302–303.* (In Russ.).]
 22. Сысоева Е.П., Пономарев Р.В., Лукина К.А., Чавынчак Р.Б., Короткова С.Б., Жилыева М.В. и др. Оценка эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Глуразим (имиглюцераза) у больных болезнью Гоше I типа. *Гематология и трансфузиология* 2020; 65 (1): 8–23. [Sysoeva E.P., Ponomarev R.V., Lukina K.A., Chavynchak R.B., Korotkova S.B., Zhilyaeva M.V., et al. Evaluation of the effectiveness and safety of the biosimilar drug Glurazym (imiglucerase) in patients with type I Gaucher disease. *Hematologiya i transfuziologiya* 2020; 65 (1): 8–23. (In Russ.).]
 23. Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкрёбнева И.И., Кудлай Д.А., Гапченко Е.В., Маркова О.А., и др. Результаты открытого рандомизированного сравнительного перекрестного клинического исследования I фазы по оценке безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим® (имиглюцераза) в сравнении с референтным препаратом у здоровых добровольцев. *Онкогематология* 2019; 14 (4): 73–83. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-73-83 [Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebneva I.I., Kudlay D.A., Gapchenko E.V., et al. Results of a phase I open randomized comparative crossover clinical trial to assess the safety and pharmacokinetics of Glurazyme® (imiglucerase) in comparison with the reference product in healthy volunteers. *Oncohematology* 2019; 14 (4): 73–83. (In Russ.).]
 24. Петричук С.В., Измайлова Т.Д., Радыгина Т.В. Способ измерения митохондриальной активности лимфоцитов. Патент на изобретение RU 2302635 C1, 10.07.2007. Заявка №2005141145/15 от 28.12.2005. [Petrichuk S.V., Izmailova T.D., Radygina T.V. Method for measuring the mitochondrial activity of lymphocytes. Patent for invention RU 2302635 C1, 10.07.2007. Application No. 2005141145/15 dated 12/28/2005. (In Russ.).]
 25. Highton A.J., Schuster I.S., Degli-Esposti M.A., Altfeld M. The role of natural killer cells in liver inflammation. *Semin Immunopathol* 2021; 43 (4): 519–33. DOI: 10.1007/s00281-021-00877-6
 26. Pandey M.K., Rani R., Zhang W., Setchell K., Grabowski G.A. Immunological cell type characterization and Th1–Th17 cytokine production in a mouse model of Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2012; 106 (3): 310–22. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.04.020
 27. Wilson A.N., Mosure S.A., Solt L.A. A Compass to Guide Insights into Th17 Cellular Metabolism and Autoimmunity. *Immunometabolism*. 2022; 4 (1): e220001. DOI: 10.20900/immunometab20220001