

## Особенности иммунного статуса и иммунометаболизма у педиатрических пациентов с 3-м типом болезни Гоше

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-4-96-100>



Коняшин М. В.<sup>1</sup>, Курбатова О. В.<sup>1</sup>, Мовсисян Г. Б.<sup>1</sup>, Петричук С. В.<sup>1</sup>, Радыгина Т. В.<sup>1</sup>, Купцова Д. Г.<sup>1</sup>, Семикина Е. Л.<sup>1,2</sup>, Потапов А. С.<sup>1,2</sup>, Фисенко А. П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., 2, стр. 1, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Россия

**Ключевые слова:** болезнь Гоше, 3-й тип, дети, иммунометаболизм, иммунный статус, сукцинатдегидрогеназа, регуляторные Т-клетки (Treg), Т-хелперы 17-го типа (Th17), активированные Т-хелперы

**Для цитирования:** Коняшин М.В., Курбатова О.В., Мовсисян Г.Б., Петричук С.В., Радыгина Т.В., Купцова Д.Г., Семикина Е.Л., Потапов А.С., Фисенко А.П. Особенности иммунного статуса и иммунометаболизма у педиатрических пациентов с 3-м типом болезни Гоше. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2025; 23 (4): 96–100. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-4-96-100>

## Features of the immune status and immunometabolism in pediatric patients with type 3 Gaucher disease

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-4-96-100>

Matvey V. Konyashin<sup>1</sup>, Olga V. Kurbatova<sup>1</sup>, Goar B. Movsisyan<sup>1</sup>, Svetlana V. Petrichuk<sup>1</sup>, Tatiana V. Radygina<sup>1</sup>, Daria G. Kuptsova<sup>1</sup>, Elena L. Semikina<sup>1,2</sup>, Alexander S. Potapov<sup>1,2</sup>, Andrey P. Fisenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Lomonosovsky prospect, 2, building 1, Russia

<sup>2</sup> The State Education Institution of Higher Professional Training “The First Sechenov Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, st. Trubetskaya, d. 8, building 2, Russia

**Keywords:** Gaucher disease, type 3, children, immunometabolism, immune status, succinate dehydrogenase, regulatory T cells (Treg), T helper cells type 17 (Th17), activated T helpers

**For citation:** Konyashin M.V., Kurbatova O.V., Movsisyan G.B., Petrichuk S.V., Radygina T.V., Kuptsova D.G., Semikina E.L., Potapov A.S., Fisenko A.P. Features of the immune status and immunometabolism in pediatric patients with type 3 Gaucher disease. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2025; 23 (4): 96–100. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-4-96-100>

### ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Гоше (БГ) — аутосомно-рецессивное метаболическое заболевание (ОМIM #230800, ORPHA355), характеризующееся дефектом β-глюкоцереброзидазы (ГЦБ), лизосомального фермента, участвующего в расщеплении липидов. На сегодняшний день известно более 700 мутаций, которые вызывают дефект в этом ферменте [1]. Частота встречаемости БГ во всех этнических группах составляет от 1 на 40 000 до 1 на 60 000 [2].

Болезнь Гоше (БГ) классифицируется на три типа в зависимости от наличия или отсутствия неврологических симптомов. 1-й тип (не нейронопатический) отличается отсутствием неврологической симптоматики, 2-й тип (острый нейронопатический) характеризуется тяжелым поражением ЦНС с дебюта заболевания, и 3-й тип (хронический нейронопатический), который проявляется прогрессирующим пора-

жением ЦНС [3]. Общими отличительными чертами для всех типов БГ являются гематологические проявления. Неврологические симптомы при БГ, включая судороги, мышечную слабость, атаксию, нарушения движения глаз, миоклоническую эпилепсию и когнитивные нарушения, являются прогрессирующими и инвалидизирующими по своей природе [4].

В результате недостаточной каталитической активности фермента происходит накопление его субстрата глюкозилцерамида (ГЦ), и его продукта деацилирования — глюкозилсфингозина. Аккумуляция сфинголипидов происходит, главным образом, в клетках ретикулоэндотелиальной системы, таких как гистиоциты селезенки, клетки Купфера в печени, остеокласты в кости, в клетках микроглия в ЦНС и альвеолярных макрофагах в легких [4].

Аккумуляция субстрата в макрофагах приводит к формированию клеток Гоше, характерных для данного заболевания. Клетки Гоше представляют собой крупные макрофаги с небольшим эксцентричным ядром и обильной слабобазофильной цитоплазмой, которые из-за аккумулярованного ГЦ вырабатывают провоспалительные цитокины [2], что вызывает развитие хронического воспаления в висцеральных органах [2, 5]. БГ также характеризуется избыточным образованием хемокинов, факторов роста и белков каскада комплемента (C3, C3a, C5 и C5a), что способствует полиорганному характеру заболевания и влияет на состояние иммунной системы [6, 7].

Исследования показывают, что ГЦБ взаимодействует со многими белками митохондрий: с цитозольным шапероном, участвующим в сворачивании белков перед импортом в митохондрии (HSP70), с белками внешней мембраны митохондрий (TOM70), внутренней мембраны (TIM23 и ATP5B) и матрикса митохондрий (HSP60 и LONP1) [8, 9]. Сниженная активность ГЦБ, влияющая на функции лизосом, приводит к внутриклеточному накоплению гликолипидов, нарушая нормальную лизосомальную функцию и аутофагию, что приводит к накоплению альфа-синуклеина. Кроме того, аккумуляция альфа-синуклеина нарушает активность ГЦБ, создавая самоподдерживающийся цикл лизосомальной дисфункции, усугубляя как митохондриальную, так и лизосомальную дисфункции [8]. Митохондриальная дисфункция проявляется снижением активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ), ключевого фермента цикла трикарбоновых кислот, который имеет решающее значение для пролиферации Т-клеток. При воспалительных реакциях [10]. В частности, недавние исследования установили критическую роль метаболизма в регуляции Т-регуляторных клеток (Treg) через взаимодействие с механизмами транскрипционного, эпигенетического и посттрансляционного контроля экспрессии FOXP3 [11].

Основной принцип лечения БГ — патогенетический, с использованием рекомбинантного фермента. Ферментная заместительная терапия (ФЗТ) проводится регулярно каждые две недели внутривенно капельно и способна значительно улучшить клинические и гематологические показатели пациента [12, 13]. Тем не менее у больных с БГ 3-го типа ФЗТ не эффективна и не оказывает существенного влияния на неврологические проявления болезни [14].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать особенности иммунного статуса и активность СДГ в основных и малых популяциях лимфоцитов периферической крови у детей с болезнью Гоше 3-го типа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты с диагнозом БГ проходили лечение в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с 2009 по 2024 год. Диагноз БГ ставился на основании анамнестических, клинико-лабораторных данных и подтверждался молекулярно-генетическими исследованиями. Для изучения особенностей иммунного статуса и активности СДГ в популяциях лимфоцитов было обследовано 22 ребенка (13 девочек и 9 мальчиков) в возрасте от 2 до 18 лет (медиана 8,4 года, квартили 5,3; 11,6) с БГ 3-го типа. На момент обследования все пациенты проходили курс ФЗТ в дозе от 22 до 95 ЕД/кг: у 15 пациентов препаратом имиглюцеразы, у 3 пациентов — велаглуцеразы альфа, у 2 пациентов — глуразима и у 2 пациентов — талиглуцеразы альфа.

Исследование иммунного статуса проводили по протоколу, описанному ранее [15]. В лимфоидном регионе CD45<sup>+</sup> оценивали следующие популяции: Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>), В-лимфоциты (CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>), NK-клетки (CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), NKT-клетки (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), Т-хелперы (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), Th17-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup>), Treg (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>) и активированные Т-хелперы (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>high</sup>). Для выявления особенностей иммунного статуса абсолютные и относительные результаты пациентов были проанализированы в процентах отклонения от возрастной нормы:

$$Xn = \frac{(X_{min} - X)}{0,01(X_{max} - X_{min})},$$

где  $Xn$  — 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%.

Для выявления активности СДГ в основных и малых популяциях лимфоцитов был использован иммуноцитохимический метод [16]. Исследование интегрирует диагностические возможности им-

мунофенотипирования лимфоцитов по основным и малым популяциям лимфоцитов с возможностями количественного цитохимического анализа, что позволяет определить активность фермента в различных популяциях лимфоцитов [16]. Активность СДГ оценивается в условных единицах. Исследование проведено с применением проточных цитометров CYTOMICS FC500 (Beckman Coulter, США) и Novocyte (ACEA Biosciences, США). Группу сравнения составили 149 здоровых детей, сопоставимых по возрасту.

Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США). Описательная статистика представлена в виде  $Me (Q_{0,25}; Q_{0,75})$ . Для оценки статистической значимости использовался непараметрический критерий Манна — Уитни, отличия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

У 16 пациентов была выявлена мутация *L444P* в гомозиготном состоянии, у 3 пациентов — *L444P* в гетерозиготном состоянии, у 2 пациентов — *D448H/L483P* и у 1 пациента — *N370S/D409H*.

При исследовании иммунного статуса выявлено, что у большинства пациентов (81 %) относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов находилось в пределах возрастного референсного интервала. Популяции Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток у большинства пациентов также находились в пределах референсных значений (относительное количество у 40,9 % и 36,4 %, абсолютные значения у 54,5 % и 54,5 % пациентов соответственно). Относительное и абсолютное количество В-лимфоцитов и НК-клеток у большинства детей (относительное количество у 54,5 % и 54,5 %, абсолютное количество у 50 % и 59,1 % соответственно) соответствовало возрастным референсным интервалам. Полученные данные о проценте отклонения от возрастной нормы для популяций Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-клеток и В-лимфоцитов совпадали с результатами, полученными ранее для детей с БГ 1-го типа [15]. При этом у пациентов с БГ 3-го типа содержание НК-клеток было в пределах возрастного референсного интервала, в отличие от пациентов с БГ 1-го типа [15].

Относительное и абсолютное содержание Th17 было повышено (60 % и 66,7 %). Относительное количество Treg снижено у 72,7 % паци-

ентов. Данные изменения привели к увеличению индекса Th17/Treg, что может говорить о присоединении аутоиммунного компонента. Ранее была показана информативность данного индекса для прогноза терапии у детей с аутоиммунными заболеваниями [17, 18].

С помощью иммуноцитохимического исследования выявлено снижение активности СДГ в популяциях клеток у детей с БГ 3-го типа по сравнению с показателями группы сравнения. Показатели активности пациентов с БГ и группы сравнения в популяциях: Т-клеток (171,2 [160,7; 182,2] и 193,2 [183,6; 200,1],  $p < 0,001$ ), Т-хелперов (172,4 [154,1; 199,6] и 191 [181,9; 201,3],  $p = 0,007$ ), цитотоксических Т-лимфоцитов (175 [158,8; 202,4] и 195,5 [184,5; 204,1],  $p = 0,004$ ), В-клеток (126,5 [119,6; 155,8] и 145,6 [136,7; 154,9],  $p = 0,013$ ), Treg (166,8 [155,8; 199,6] и 196,3 [187; 210,7],  $p = 0,0016$ ), Th17 (162,4 [151,6; 172,8] и 189,5 [178,4; 200,6],  $p < 0,001$ ), активированных Т-хелперов (178,8 [170,5; 203,4] и 197,7 [186,4; 207,6]),  $p = 0,016$ ).

Наибольшее снижение активности СДГ выявлено в В-клетках, Th17 и Treg и составляло 14 % от показателей группы сравнения. Полученные результаты снижения активности СДГ могут свидетельствовать о необходимости назначения метаболической терапии для восстановления противовоспалительной функции Treg. Показано влияние витаминов А, С и D<sub>3</sub> на экспрессию транскрипционного фактора в Treg. В частности, витамин А, вырабатываемый определенными подгруппами дендритных клеток, прямо и косвенно модулирует экспрессию FOXP3 за счет активации ERK, увеличения метилирования и ацетилирования промоторов в локусе FOXP3 [19]. Витамин С может стабилизировать экспрессию FOXP3 путем деметилирования области CNS2 в Treg [19]. Метаболиты витамина D<sub>3</sub> могут способствовать экспрессии FOXP3 в Т-клетках [19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для детей с БГ 3-го типа характерно снижение относительного и абсолютного количества Treg, увеличение Th17 и активированных Т-хелперов.

Активность СДГ снижена в большинстве популяций лимфоцитов, наибольшее снижение наблюдается в В-клетках, Treg, Th17.

Полученные результаты обосновывают применение метаболической терапии для коррекции выявленных нарушений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Feng S. et al. A review on Gaucher disease: therapeutic potential of  $\beta$ -glucocerebrosidase-targeted mRNA/saRNA approach. *International Journal of Biological Sciences*. 2024; 20 (6): 2111. <https://doi.org/10.7150/ijbs.87741>.
2. Stirnemann J.Ô., Belmatoug N., Camou F., Serratrice C., Froissart R., Caillaud C., Levade T., Astudillo L., Serratrice J., Brassier A., Rose C., Villemeur T.B.D., Berger M.G. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18 (2): 1–30. <https://doi.org/10.3390/ijms18020441>.
3. den Hollander B., Le H.L., Swart E.L., Bikker H., Hollak C.E.M., Brands M.M. Clinical and preclinical insights into high-dose ambroxol therapy for Gaucher disease type 2 and 3: A comprehensive systematic review. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2024; 108556. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.108556>
4. Chen M., Wang J. Gaucher disease: review of the literature // *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2008; 132 (5): 851–853. <https://doi.org/10.5858/2008-132-851-GDROTL>.
5. Басистова А.А., Баранов А.А., Каганов Б.С., Буканович О.В. Болезнь Гоше у детей. Вопросы современной педиатрии. 2004; 3 (5): 47–52. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17802975>.
6. Szymańska K., Krasnoborska J., Samojedny S., Superson M., Szmyt K., Walczak K., Wilk-Trytko K., Zarębski Ł. Gaucher's Disease — current state of knowledge and future perspectives? *Journal of Education, Health and Sport*. 2024; 64 (1): 131–148. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2024.64.009>.
7. Pandey M.K., Grabowski G.A. Immunological cells and functions in Gaucher disease. *Critical Reviews in Oncogenesis*. 2013; 18 (3): 197–220. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2013004503>.
8. Klein A.D., Outeiro T.F. Glucocerebrosidase mutations disrupt the lysosome and now the mitochondria. *Nature Communications*. 2023; 14 (1): 13. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42107-7>.
9. Baden P., Perez M.J., Raji H., Bertoli F., Kalb S., Illescas M., Spanos F., Giuliano C., Calogero A.M., Oldrati M., Hebestreit H., Cappelletti G., Brockmann K., Gasser T., Schapira A.H.V., Ugalde C., Deleidi M. Glucocerebrosidase is imported into mitochondria and preserves complex I integrity and energy metabolism. *Nature Communications*. 2023; 14 (1): 1–21 <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37454-4>.
10. Succinate dehydrogenase/complex II is critical for metabolic and epigenetic regulation of T cell proliferation and inflammation. *Science immunology*. 2022; 7 (70). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abm8161>.
11. Shi H., Chi H. Metabolic control of Treg cell stability, plasticity, and tissue-specific heterogeneity. *Frontiers in immunology*. 2019; 10: 2716. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02716>.
12. Shemesh E., Deroma L., Bembi B., Deegan P., Hollak C., Weinreb N.J., Cox T.M. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 27 (3): 3–24 <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abm8161>.
13. 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. <https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1240391>.
14. Zimran A., Elstein D. No justification for very high-dose enzyme therapy for patients with type III Gaucher disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007; 30 (6): 843–844. <https://doi.org/10.1007/S10545-007-0783-8>.
15. Курбатова О.В., Мовсесян Г.Б., Коняшин М.В., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Семикина Е.Л., Потапов А.С., Фисенко А.П. Возрастная динамика показателей клеточного иммунитета, активность внутриклеточных дегидрогеназ лимфоцитов и функциональная активность нейтрофилов у детей с болезнью Гоше. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2024; 23 (1): 128–138. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2024-23-1-128-138>.
16. Петричук С.В., Измайлова Т.Д., Радыгина Т.В. Способ измерения митохондриальной активности лимфоцитов. 2007. <https://elibrary.ru/item.asp?id=37583426>.
17. Радыгина Т.В., Купцова Д.Г., Курбатова О.В., Петричук С.В., Семикина Е.Л., Фисенко А.П., Абдуллаева Л.М., Бурсагова Б.И. Особенности показателей клеточного иммунитета в зависимости от активности очагов демиелинизации у детей с рассеянным склерозом. Медицинская иммунология. 2023; 25 (5): 1019–1026. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-FOP-2777>.
18. Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Курбатова О.В., Материкин А.И., Епишев Р.В., Опрятин Л.А., Хотко А.А., Мурашкин Н.Н., Петричук С.В. Содержание субпопуляций CD4<sup>+</sup>Т-клеток в прогнозе эффективности биологической терапии псориаза у детей. Медицинская иммунология. 2023;25(5):1071-1078. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COC-2704>.
19. Shi H., Chi H. Metabolic control of Treg cell stability, plasticity, and tissue-specific heterogeneity. *Frontiers in immunology*. 2019; 10: 2716. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02716>.



## REFERENCES

1. Feng S. et al. A review on Gaucher disease: therapeutic potential of  $\beta$ -glucocerebrosidase-targeted mRNA/saRNA approach. *International Journal of Biological Sciences*. 2024; 20 (6): 2111. <https://doi.org/10.7150/ijbs.87741>.
2. Stirnemann J.Ô., Belmatoug N., Camou F., Serratrice C., Froissart R., Caillaud C., Levade T., Astudillo L., Serratrice J., Brassier A., Rose C., Villemeur T.B.D., Berger M.G. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18 (2): 1–30. <https://doi.org/10.3390/ijms18020441>.
3. den Hollander B. et al. Clinical and preclinical insights into high-dose amroxol therapy for Gaucher disease type 2 and 3: A comprehensive systematic review. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2024: 108556. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.108556>.
4. Chen M., Wang J. Gaucher disease: review of the literature. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2008; 132 (5): 851–853. <https://doi.org/10.5858/2008-132-851-GDROTL>.
5. Basistova A.A., Baranov A.A., Kaganov B.S., Bukanovich O.V. Gaucher disease in children. *Issues of modern pediatrics*. 2004; 3 (5): 47–52. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17802975>.
6. Szymańska K., Krasnoborska J., Samojedny S., Superson M., Szmyt K., Walczak K., Wilk-Trytko K., Zarębski Ł. Gaucher's Disease — current state of knowledge and future perspectives? *Journal of Education, Health and Sport*. 2024; 64 (1): 131–148. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2024.64.009>.
7. Pandey M.K., Grabowski G.A. Immunological cells and functions in Gaucher disease. *Critical Reviews in Oncogenesis*. 2013; 18 (3): 197–220. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2013004503>.
8. Klein A.D., Outeiro T.F. Glucocerebrosidase mutations disrupt the lysosome and now the mitochondria. *Nature Communications*. 2023; 14 (1): 13. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42107-7>.
9. Baden P., Perez M. J., Raji H., Bertoli F., Kalb S., Illescas M., Spanos F., Giuliano C., Calogero A. M., Oldrati M., Hebestreit H., Cappelletti G., Brockmann K., Gasser T., Schapira A.H.V., Ugalde C., Deleidi M. Glucocerebrosidase is imported into mitochondria and preserves complex I integrity and energy metabolism. *Nature Communications*. 2023; 14 (1): 1–21 <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37454-4>.
10. Chen X., Sunkel B., Wang M., Kang S., Wang T., Gnanaprakasam J.R., Wang R. Succinate dehydrogenase/complex II is critical for metabolic and epigenetic regulation of T cell proliferation and inflammation. *Science immunology*. 2022; 7 (70): eabm8161. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abm8161>.
11. Shi H., Chi H. Metabolic control of Treg cell stability, plasticity, and tissue-specific heterogeneity. *Frontiers in immunology*. 2019; 10: 2716. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02716>.
12. Shemesh E., Deroma L., Bembi B., Deegan P., Hollak C., Weinreb N.J., Cox T.M. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 27 (3): 3–24 <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abm8161>.
13. 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. <https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1240391>.
14. Zimran A., Elstein D. No justification for very high-dose enzyme therapy for patients with type III Gaucher disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007; 30 (6): 843–844. <https://doi.org/10.1007/S10545-007-0783-8>.
15. Kurbatova O.V., Movsisyan G.B., Konyashin M.V., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Radygina T.V., Semikina E.L., Potapov A.S., Fisenko A.P. 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. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2024; 23 (1): 128–138. (In Russ.) doi: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-128-138.
16. Petrichuk S.V., Izmailova T.D., Radygina T.V. Method for measuring mitochondrial activity of lymphocytes. Patent for invention RUS 2302635 12/28/2005. (In Russ.) <https://elibrary.ru/item.asp?id=37583426>.
17. Radygina T.V., Kuptsova D.G., Kurbatova O.V., Petrichuk S.V., Semikina E.L., Fisenko A.P., Abdullaeva L.M., Bursagova B.I. Features of parameters of cellular immune depending on the activity of foci of demyelination in children with multiple sclerosis. *Medical Immunology (Russia)*. 2023; 25 (5): 1019–1026. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-FOP-2777>. (In Russ.)
18. Kuptsova D.G., Radigina T.V., Kurbatova O.V., Materikin A.I., Epishev R.V., Opryatin L.A., Khotko A.A., Murashkin N.N., Petrichuk S.V. Content of CD4<sup>+</sup>T cell subpopulations in predicting the efficacy of biological therapy for psoriasis in children. *Medical Immunology (Russia)*. 2023; 25 (5): 1071–1078. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COC-2704>. (In Russ.)
19. Shi H., Chi H. Metabolic control of Treg cell stability, plasticity, and tissue-specific heterogeneity. *Frontiers in immunology*. 2019; 10: 2716. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02716>.