

РОЛЬ МАЛЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Курбатова О.В.¹, Петричук С.В.¹, Мовсисян Г.Б.¹, Купцова Д.Г.¹,
Радыгина Т.В.¹, Анушенко А.О.¹, Семикина Е.Л.^{1, 2}, Потапов А.С.^{1, 2}

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме. Гликогеновая болезнь (ГБ) – орфанное заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ, приводящее к накоплению гликогена в печени и мышцах. Нарушение регуляции метаболизма гликогена в печени приводит к развитию фибротических изменений печени. В процессах фиброза печени при различных болезнях накопления ключевая роль отводится иммунной системе. Цель работы – оценить содержание малых популяций лимфоцитов и их соотношения у детей с печеночными формами гликогеновой болезни в зависимости от стадии фиброза печени. Обследовано 148 детей с печеночными формами ГБ в возрасте $Me = 7,7$ (3,9-11,8). Группу сравнения составили 54 здоровых ребенка, сопоставимых по возрасту. Оценка стадии фиброза печени проводили на аппарате FibroScan F502 (EchoSens, Франция). Иммунофенотипирование лимфоцитов проводили на цитофлуориметре CYTOMICS FC500 (Beckman Coulter, США). Показатели популяций лимфоцитов были проанализированы в процентах отклонения от возрастной нормы. У детей с ГБ выявлено увеличение степени фиброза печени от возраста ($R = 0,57$). Содержание Treg у детей с ГБ было на нижней границе возрастной нормы и не зависело от стадии фиброза печени. Содержание Th17 и Thact лимфоцитов было значимо выше показателей группы сравнения при всех стадиях фиброза печени, начиная со стадии F1. С увеличением стадии фиброза печени отмечено повышение доли пациентов с содержанием Thact и Th17, превышающих верхнюю границу нормативных значений ($P_{F0-F4} = 0,021$ и $P_{F0-F4} = 0,012$

Адрес для переписки:

Курбатова Ольга Владимировна
ФГАУ «Национальный медицинский
исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения РФ
119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр. 2, стр. 1.
Тел.: 8 (499) 134-13-98.
Факс: 8 (499) 134-70-01.
E-mail: putintseva@mail.ru

Address for correspondence:

Olga V. Kurbatova
National Medical Research Center for Children's Health
2 Lomonosovsky Ave, Bldg 1
Moscow
119991 Russian Federation
Phone: +7 (499) 134-13-98.
Fax: +7 (499) 134-70-01.
E-mail: putintseva@mail.ru

Образец цитирования:

О.В. Курбатова, С.В. Петричук, Г.Б. Мовсисян,
Д.Г. Купцова, Т.В. Радыгина, А.О. Анушенко,
Е.Л. Семикина, А.С. Потапов «Роль малых популяций
лимфоцитов при формировании фиброза печени
у детей с гликогеновой болезнью» // Российский
иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 3.
С. 337-344.
doi: 10.46235/1028-7221-10013-ROM

© Курбатова О.В. и соавт., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

O.V. Kurbatova, S.V. Petrichuk, G.B. Movsisyan,
D.G. Kuptsova, T.V. Radygina, A.O. Anushenko,
E.L. Semikina, A.S. Potapov "Role of minor lymphocyte
populations in development of liver fibrosis in children with
glycogen storage disease", Russian Journal of Immunology/
Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 3,
pp. 337-344.
doi: 10.46235/1028-7221-10013-ROM

© Kurbatova O.V. et al., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-10013-ROM

соответственно). Выявлено увеличение соотношений Th17/Treg и Thact/Treg у пациентов с ГБ относительно группы сравнения во всех возрастных группах, динамика соотношений Th17/Treg и Thact/Treg характеризовалась их увеличением с возрастом. Анализ показателей в зависимости от стадии фиброза печени у детей с ГБ выявил значимое увеличение соотношения Thact/Treg от стадии F0 к стадиям F1, F2, F3 и F4 ($P_{F0-F4} = 0,000$). Индекс Th17/Treg также увеличивался от стадии F0 к стадиям F1, F2, F3 ($P_{F0-F3} = 0,000$).

Повышение содержания Thact и Th17-лимфоцитов, а также индексов Th17/Treg и Thact/Treg с увеличением стадии фиброза печени можно использовать как дополнительный инструмент в оценке фибротических изменений печени. Иммунологические показатели объективно отражают степень тяжести состояния пациента с печеночными формами ГБ.

Ключевые слова: дети, гликогеновая болезнь, фиброз печени, лимфоциты, проточная цитометрия, Thact/Treg, Th17/Treg

ROLE OF MINOR LYMPHOCYTE POPULATIONS IN DEVELOPMENT OF LIVER FIBROSIS IN CHILDREN WITH GLYCOGEN STORAGE DISEASE

Kurbatova O.V.^a, Petrichuk S.V.^a, Movsisyan G.B.^a, Kuptsova D.G.^a, Radygina T.V.^a, Anushenko A.O.^a, Semikina E.L.^{a, b}, Potapov A.S.^{a, b}

^a National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

^b I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Glycogen storage disease (GSD) is a rare condition that alters the ways of glycogen use and storage in the patient. Our objective was to evaluate the content of small populations of lymphocytes and their ratios in children with hepatic forms of glycogen disease depending on the stage of liver fibrosis. 148 children with GSD at the median age of 7.7 years old (3.9 to 11.8) were examined. The comparison group consisted of 54 healthy children. The stage of liver fibrosis was carried out with a FibroScan F502 device (EchoSens, France). Immunophenotyping of lymphocytes was performed on CYTOMICS FC500 (Beckman Coulter, USA). Indices of lymphocyte subpopulations were analyzed as a percentage of deviation from the age-matched reference values. In children with GSD, an age-dependent increase in liver fibrosis was revealed ($R = 0.57$). Treg content in children with GSD was at the lower limit of the age reference values and did not depend on the stage of liver fibrosis. The contents of Th17 and Thact lymphocytes were significantly higher than those of the comparison group at all stages of liver fibrosis, starting from stage F1. With increasing stage of liver fibrosis, we revealed higher proportion of patients with Thact and Th17 contents exceeding the upper limit of the normal values ($P_{F0-F4} = 0.021$ and $P_{F0-F4} = 0.012$, respectively). An increase in Th17/Treg and Thact/Treg ratios was registered in patients with GSD against the comparison group in all age categories. The dynamics of Th17/Treg and Thact/Treg ratios was characterized by their age-dependent increase. Analysis of indices depending on the stage of liver fibrosis in children with GSD has shown a significant increase in the Thact/Treg ratio from stage F0 to stages F1, F2, F3 and F4 ($P_{F0-F4} = 0.000$). The Th17/Treg index increased from stage F0 to stages F1, F2, F3 ($P_{F0-F3} = 0.000$).

An increased content of Thact and Th17 lymphocytes, as well as Th17/Treg and Thact/Treg ratios associated with increased stage of liver fibrosis may be used as an additional tool in assessing fibrotic changes in the liver. Immunological indices objectively reflect clinical severity in patients with hepatic forms of GSD.

Keywords: children, glycogen storage disease, liver fibrosis, lymphocytes, flow cytometry, Thact/Treg, Th17/Treg

Введение

Врожденные нарушения обмена веществ могут проявляться в любом возрасте, и постановка диагноза при редких болезнях затруднена, поскольку они могут имитировать более распространенные состояния [13].

Болезни накопления гликогена (ГБ) с поражением печени классифицируют на типы 0, I, III, IV, VI, IX и XI в зависимости от пораженного фермента. Гипогликемия и гепатомегалия являются отличительными признаками заболевания, реже выявляются поражения мышц, почечных канальцев, дислипидемия и остеопения [9]. Распространенность ГБ составляет 1:20 000 [14].

Диагноз «ГБ» ставится на основании клинических проявлений и результатов лабораторных исследований, но часто необходим молекулярно-генетический анализ [9]. Биопсия печени – золотой стандарт оценки фибротических изменений печени, является также и методом диагностики ГБ, однако данная процедура носит высоко инвазивный характер [8].

Гликоген – основная форма запаса глюкозы и основной источник неокисленной глюкозы для скелетных мышц и печени, необходим для поддержания нормального уровня глюкозы в крови. Основными ферментами, участвующими в расщеплении гликогена, являются гликогенфосфорилаза и фермент деветвления. Дефицит любого из этих ферментов проявляется в виде болезней накопления гликогена, включая болезнь фон Гирке (тип I), болезнь Кори (тип III) и болезнь Герса (тип VI, IX) [10].

Печень является основным хранилищем гликогена и играет важную роль в поддержании системного гомеостаза глюкозы. Молекулярный механизм заболеваний печени, связанных с аномальным накоплением гликогена, активно изучается [12]. Нарушение регуляции метаболизма гликогена в печени часто приводит к компенсаторному увеличению липолиза из внепеченочных источников и митохондриальному окислению жирных кислот при типах 0, III, VI, IX и XI ГБ, что способствует развитию фибротических изменений печени, вплоть до цирроза [6].

Описаны иммунные нарушения у пациентов с ГБ, включая нейтропении, врожденные и адаптивные компартменты, в том числе неспособность популяций активированных иммунных клеток и регуляторных Т-клеток подвергаться соответствующему переключению на гликолитический метаболизм при гипогликемических состояниях и выполнять свои функции [7].

Показана вовлеченность иммунной системы в процесс фиброза печени при различных болезнях накопления, аутоиммунных и вирусных гепатитах, неалкогольной жировой дистрофии печени [3, 11].

Подробно изучена возрастная динамика показателей иммунного статуса у детей с печеночными формами ГБ: показано увеличение относительного количества Т-хелперов и снижение цитотоксических Т-лимфоцитов. В составе Т-хелперов выявлено увеличение доли активированных клеток и существенное нарастание доли популяции Th17-лимфоцитов, которые сопровождалось увеличением степени биохимических нарушений [4]. Однако неясным остается вопрос о роли малых популяций лимфоцитов в развитии фибротических изменений в печени у детей с ГБ.

Цель работы – оценить содержание малых популяций лимфоцитов и их соотношения у детей с печеночными формами гликогеновой болезни в зависимости от стадии фиброза печени.

Материалы и методы

Обследовано 148 детей с печеночными формами ГБ (I/III/VI/IX типы) в возрасте от 1 до 17,8 лет, Me = 7,7 (3,9-11,8). Группу сравнения составили 54 здоровых ребенка, сопоставимых по возрасту.

Оценку стадии фиброза печени проводили методом транзитной эластографии печени на аппарате FibroScan F502 (EchoSens, Франция). Для диагностики степени фиброза печени использовали шкалу METAVIR: стадия F1 – плотность в интервале 5,9-7,2 кПа; стадия F2 – 7,3-9,5 кПа; стадия F3 – 9,6-12,5 кПа, стадия F4 (цирроз печени) – плотность 12,6 кПа и более [2].

Иммунофенотипирование лимфоцитов проводили на проточном цитофлуориметре CYTOMICS FC500 (Beckman Coulter, США) с использованием моноклональных антител, меченных флуорохромами: CD3-PC-5, CD4-FITC, CD127-PE, CD161-PE, CD25 PE-Cy7, CD45-PerCP, CD45-PC7 (Beckman Coulter, США). В регионе CD45⁺ исследовали следующие популяции клеток: CD3⁺CD161⁺CD4⁺ (Th17-лимфоциты); CD4⁺CD25⁺CD127^{high} (активированные Т-хелперы – Thact); CD4⁺CD25⁺CD127^{low} (регуляторные Т-лимфоциты – Treg).

Учитывая известную возрастную динамику показателей клеточного иммунитета, обследованные дети были разделены на группы согласно возрасту: 1-2 года (n = 12), 2-5 лет (n = 47), 6-8 лет (n = 24), 9-11 лет (n = 31) и старше 12 лет (n = 34) [1, 5]. Показатели субпопуляций лимфоцитов были проанализированы в процентах от-

клонения от возрастной нормы для исключения влияния возрастных особенностей. Формула расчета отклонений:

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

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%.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета Statistica 10.0. (StatSoft, США). Описательная статистика представлена в виде $Me (Q_{0,25} - Q_{0,75})$. Для оценки значимости различий между группами использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе степени фиброза печени (по шкале METAVIR) дети с ГБ были разделены на группы: группа 1 — отсутствие фиброза печени F0 ($n = 66, 45\%$); группа 2 — минимальный фиброз F1 ($n = 31, 21\%$); группа 3 — умеренный фиброз F2 ($n = 24, 16\%$), группа 4 — выраженный фиброз печени F3 ($n = 16, 11\%$) и группа 5 — цирроз печени F4 ($n = 11, 7\%$). Корреляционный анализ степени фиброза печени и возраста пациентов

показал, что с увеличением возраста пациентов возрастает вероятность развития фиброза печени ($R = 0,57$). Однако необходимо отметить, что у части пациентов с ГБ цирроз (F4) был выявлен уже к возрасту 4-5 лет, наряду с выявлением пациентов, у которых было зарегистрировано отсутствие фибротических изменений печени в возрасте старше 12 лет.

Анализ содержания Treg-клеток (% от CD4) у детей с ГБ показал, что в 50% случаев их количество соответствовало возрастной норме, в 42% случаев было снижено и только у 8% процентов пациентов было повышено относительно группы сравнения. Повышение Treg было выявлено только на стадиях фиброза F0-F1. Несмотря на то, что содержание Treg у детей с ГБ находилось на уровне нижней границы нормативных показателей или ниже, в целом по группе достоверных отличий от группы сравнения выявлено не было, вне зависимости от стадии фиброза печени (рис. 1А).

В отличие от Treg, содержание Th17-лимфоцитов и Thact было достоверно выше показателей группы сравнения при всех стадиях фиброза печени, начиная со стадии F1 (рис. 1Б, В). Данный факт свидетельствует о преобладании эффекторных и аутоагрессивных клеток над регуляторными, что согласуется с общепризнанной концепцией о нарушении баланса субпопуляций лимфоцитов и их ключевой роли в поддержа-

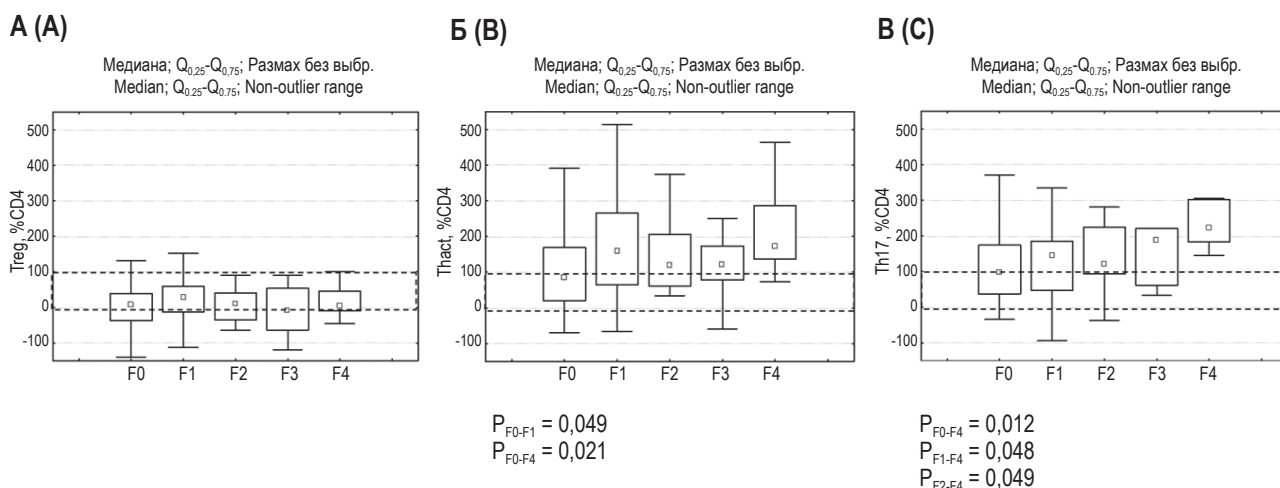


Рисунок 1. Содержание Treg (А), Thact (Б), Treg (В) клеток (% от CD4) у детей с гликогеновой болезнью в зависимости от стадии фиброза печени в процентах от возрастных нормативных значений

Примечание. Диапазон нормативных значений нанесен пунктирной линией, под рисунками приведены достоверные отличия между группами.

Figure 1. The content of Treg (A), Thact (B), Treg (C) cells (% of CD4) in children with glycogen disease, depending on the stage of liver fibrosis, as a percentage of age normative values

Note. The range of normative values is marked with a dotted line, reliable differences between groups are shown below the figures.

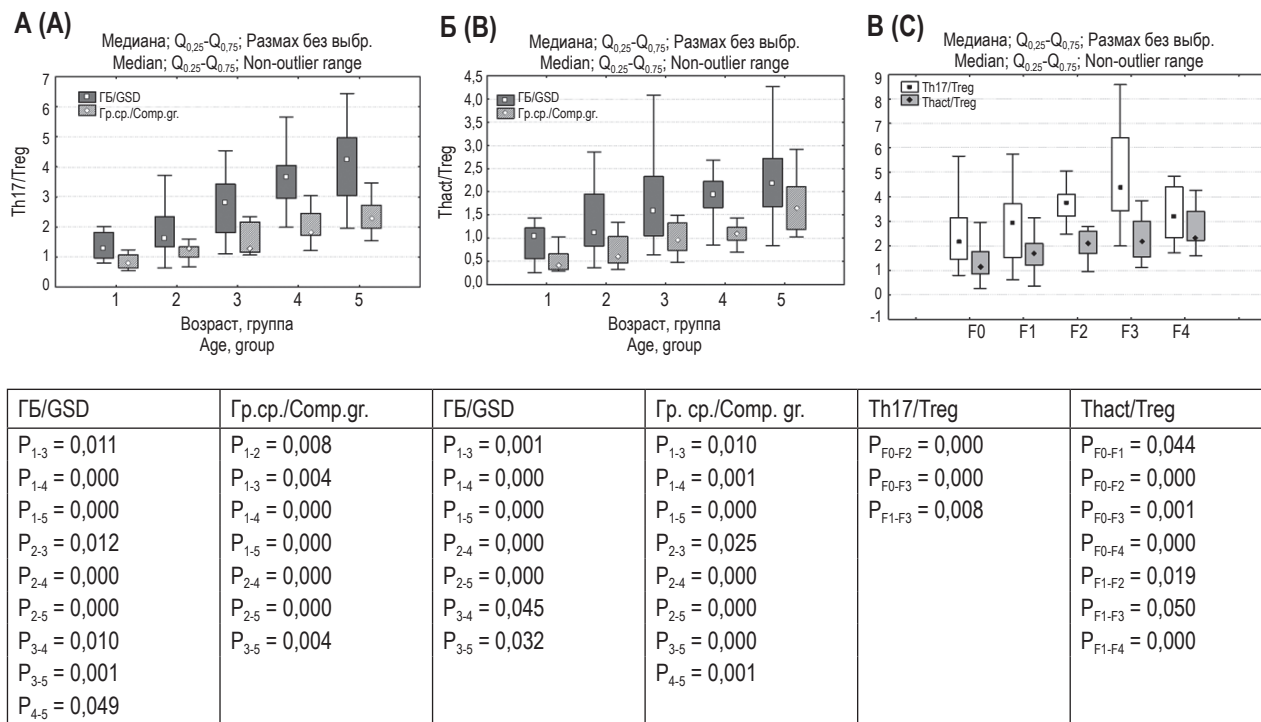


Рисунок 2. Динамика изменений соотношения Th17/Treg (А) и Thact/Treg (Б) с возрастом у детей с ГБ и в группе сравнения, изменение индексов Th17/Treg и Thact/Treg в зависимости от стадии фиброза печени (В)

Figure 2. Dynamics of changes in the ratio of Th17/Treg (A) and Thact/Treg (B) with age in children with GSD and in the comparison group, changes in the indices of Th17/Treg and Thact/Treg depending on the stage of liver fibrosis (C)

нии воспалительного процесса в тканях и органах [11].

У 54% детей с ГБ содержание Thact было выше показателей возрастных референсных значений. С увеличением стадии фиброза печени было выявлено повышение доли пациентов с содержанием Thact, превышающих верхнюю границу нормативных значений ($P_{F0-F1} = 0,049$, $P_{F0-F4} = 0,021$, рис. 1Б).

Содержание Th17-лимфоциты у детей с ГБ было выше относительно группы сравнения в 70% случаев. С увеличением стадии фиброза печени содержание Th17-лимфоцитов достоверно росло ($P_{F0-F4} = 0,012$, рис. 1В). На стадии F0 содержание клеток этой популяции относительно группы сравнения было выше только у половины пациентов, а к стадии F4 – у всех детей превышало нормативные показатели в 2 раза и более (рис. 1В).

Таким образом, динамическое наблюдение за показателями малых популяций лимфоцитов можно использовать в качестве маркера степени тяжести фибротических изменений печени у детей с ГБ.

Анализ возрастной динамики соотношений Th17/Treg и Thact/Treg показал увеличение дан-

ных индексов с возрастом как у детей с ГБ, так и в группе сравнения (рис. 2А, В).

Выявлено увеличение соотношений Th17/Treg и Thact/Treg у пациентов с ГБ относительно группы сравнения у детей всех возрастных групп (рис. 2 А, Б).

У здоровых детей индекс Th17/Treg достоверно увеличивался с возрастом ($P_{0-5} = 0,000$) и у детей старше 12 лет не превышал $Me = 2,5$ (1,99–2,69). У детей с ГБ данное значение было выше уже в возрасте 6–8 лет, $Me = 2,72$ (1,81–3,15) (3-я возрастная группа), а к возрасту 12 лет значение данного показателя составило $Me = 4,24$ (3,04–4,97), что в 2 раза превышало показатель группы сравнения (рис. 2А).

Соотношение Thact/Treg в группе сравнения достоверно увеличивалось с возрастом ($P_{0-5} = 0,000$), в возрастной группе старше 12 лет соотношение составило $Me = 1,6$ (1,31–2,12). У детей с ГБ данный показатель характеризовался большим разбросом данных, и в возрастной группе старше 12 лет составил $Me = 2,22$ (1,68–2,78) (рис. 2Б).

Анализ показателей в зависимости от стадии фиброза печени у детей с ГБ выявил значимое увеличение соотношения Thact/Treg от стадии F0

к стадиям F1, F2, F3 и F4 ($P_{F0-F4} = 0,000$) (рис. 2B). Индекс Th17/Treg также увеличивался от стадии F0 к стадиям F1, F2, F3 ($P_{F0-F3} = 0,000$). Из-за большого разброса показателей на стадии F3 отмечена лишь тенденция к снижению данного показателя к стадии F4, что требует дальнейшего изучения. По всей видимости, на изменение данного соотношения больше влияет наличие фиброза в печени, чем возраст пациента. В связи с выявленной линейной зависимостью соотношение Thact/Treg от стадии фиброза печени, можно рекомендовать использование этого индекса для

мониторинга фибротических изменений у детей с ГБ.

Заключение

Таким образом, повышение содержания Thact и Th17-лимфоцитов, а также индексов Th17/Treg и Thact/Treg с увеличением стадии фиброза печени можно использовать как дополнительный инструмент в оценке стадии фиброза печени. Иммунологические показатели объективно отражают степень тяжести состояния пациента с печеночными формами гликогеновой болезни.

Список литературы / References

1. Коколина В.Ф., Щербина А.Ю., Пашанов Е.Д. Иммунология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. М.: Медпрактика, 2006. Т. 8. 432 с. [Kokolina V.F., Shcherbina A.Yu., Pashanov E.D. Immunology of childhood. A practical guide to childhood diseases]. Moscow: Medpraktika, 2006. Vol. 8. 432 p.
2. Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Куликов К.А., Потапов А.С., Бессонов Е.Е. Валидация показателей транзиторной эластографии для оценки стадии фиброза печени у детей // Лечащий врач, 2020. № 8. С. 57-60. [Kulebina E.A., Surkov A.N., Kulikov K.A., Potapov A.S., Bessonov E.E. Validation of transient elastography cut-points for assessing the stage of liver fibrosis in children. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*, 2020, no. 8, pp. 57-60. (In Russ.)]
3. Курбатова О.В., Купцова Д.Г., Безрукавникова Л.М., Радыгина Т.В., Мовсисян Г.Б., Анушенко А.О., Комарова А.Д., Потапов А.С., Петричук С.В., Фисенко А.П. Особенности иммунного статуса у детей с болезнью Вильсона–Коновалова при разных стадиях фиброза печени // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 453-460. [Kurbatova O.V., Kupctova D.G., Bezrukavnikova L.M., Radygina T.V., Movsisyan G.B., Anushenko A.O., Komarova A.D., Potapov A.S., Petrichuk S.V., Fisenko A.P. "Features of immune status in children with Wilson–Konovalov disease at different stages of liver fibrosis", *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology* 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 453-460. (In Russ.)]. doi: 10.46235/1028-7221-1193-FOI.
4. Курбатова О.В., Сурков А.Н., Самохина И.В., Закиров Р.Ш., Никитин А.В., Фрейдлин Е.В., Потапов А.С., Петричук С.В. Возрастная динамика показателей иммунного статуса и активности сукцинатдегидрогеназы в популяциях лимфоцитов у детей с печеночными формами гликогеновой болезни // Медицинский алфавит, 2017. Т. 1, № 6. С. 42-49. [Kurbatova O.V., Surkov A.N., Samokhina I.V., Zakirov R.S., Nikitin A.V., Freidlin E.V., Potapov P.S., Petrichuk S.V. Age dynamics of immune status indicators and activity of succinate dehydrogenase in populations of lymphocytes in children with hepatic forms of glycogen storage disease. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*, 2017, Vol. 1, no. 6, pp. 42-49. (In Russ.)]
5. Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Петричук С.В., Закиров Р.Ш., Курбатова О.В., Копыльцова Е.А., Комах Ю.А., Изменение уровня субпопуляций т-регуляторных клеток и Т-хелперов 17 в периферической крови здоровых людей в зависимости от возраста // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 4. С. 409-421. [Toptygina A.P., Semikina E.L., Petrichuk S.V., Zakirov R.S., Kurbatova O.V., Kopyltsova E.A., Komakh Yu.A. Age-dependent changes of T-regulatory and Th17 subset levels in peripheral blood from healthy humans. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 4, pp. 409-421. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-4-409-421.
6. Derks T.G.J., van Rijn M. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2015, Vol. 38, pp. 537-543.
7. Gehlhaar A., Shouval D., Santiago E.G., Ling G., McCourt B., Werner L., Yerushalmi B., Konnikova L. Immune dysregulation in Glycogen Storage Disease 1b – a CyTOF approach. *Res. Sq. [Preprint]*, 2023, rs.3.rs-2598829. doi: 10.21203/rs.3.rs-2598829/v1.
8. Kakiuchi T., Zhang Y. Choice of diagnostic method for liver-type glycogen storage disease. *Clin. Case Rep.*, 2022, Vol. 10, no. 10, e06480. doi: 10.1002/ccr3.6480.
9. Massese M., Tagliaferri F., Dionisi-Vici C., Maiorana A. Glycogen storage diseases with liver involvement: a literature review of GSD type 0, IV, VI, IX and XI. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2022, Vol. 17, no. 1, 241. doi: 10.1186/s13023-022-02387-6.
10. Patino S.C., Orrick J.A. Biochemistry, Glycogenesis. 2023 Jan 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

11. Roehlen N., Crouchet E., Baumert T.F. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives. *Cells*, 2020, Vol. 9, no. 4, 875. doi: 10.3390/cells9040875.
12. Soon G.S.T., Torbenson M. The liver and glycogen: in sickness and in health. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 7, 6133. doi: 10.3390/ijms24076133.
13. Vergano S.A.S. Inborn errors of metabolism: becoming ready for rare. *Pediatr. Rev.*, 2022, Vol. 43, no. 7, pp. 371-383.
14. Wright T.L.F., Umaña L.A., Ramirez C.M. Update on glycogen storage disease: primary hepatic involvement. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2022, Vol. 34, no. 5, pp. 496-502.

Авторы:

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

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

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

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

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

Authors:

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

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

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

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

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

Анушенко А.О. — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Семикина Е.Л. — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, заведующий лабораторным отделом ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

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

Anushenko A.O., Gastroenterologist, Gastroenterology Department with Hepatological Group, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Semikina E.L., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, Head of Laboratory Department, National Medical Research Center of Children's Health; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

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

Поступила 15.05.2023
Принята к печати 29.06.2023

Received 15.05.2023
Accepted 29.06.2023