

АНАЛИЗ РОСТА ДОЛИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗНАЧЕНИЙ УРОВНЕЙ TREC/KREC СРЕДИ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ В ПОСТПАНДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

Ольховская А.Ю.¹, Останкова Ю.В.¹, Сайтгалина М.А.¹,
Егорова С.А.¹, Щемелев А.Н.¹, Дрозд И.В.¹, Жимбаева О.Б.¹,
Данилова Е.М.¹, Миличкина А.М.¹, Башкетова Н.С.², Буц Л.В.¹,
Тотолян Арег А.¹

¹ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу и Ленинградской области, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Пандемия COVID-19 стала глобальным вызовом для общественного здравоохранения. Неблагоприятный прогноз при COVID-19 ассоциирован с триадой взаимосвязанных патогенетических механизмов: дисрегуляцией иммунного ответа, коагулопатией и вторичным иммунодефицитом, формирующими самоподдерживающийся цикл прогрессирующей полиорганной дисфункции. Причиной ослабления защитных функций иммунитета становится, в том числе, дефицит Т- и В-лимфоцитов, возникающий в результате истощения ресурсов иммунной системы во время острой стадии инфекции. Оценить глубину поражения иммунной системы возможно посредством определения концентрации маркеров, отражающих функциональную активность Т- и В-лимфоцитов: Т-клеточные рецепторные эксцизионные кольца (T cell receptor excision circles, TREC) и Каппа рекомбинационные эксцизионные кольца (κ-deleting recombination excision circles, KREC) соответственно. Целью настоящего исследования стала оценка представленности доли патологических значений TREC/KREC в периферической крови условно здоровых лиц в постпандемический период. Материалом служили образцы цельной периферической крови условно здоровых лиц от 18 лет и старше, проживающих на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области, полученные в рамках популяционных ис-

Адрес для переписки:

Останкова Юлия Владимировна
ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14
Тел.: 8 (812) 233-20-92.
E-mail: shenna1@yandex.ru

Address for correspondence:

Yulia V. Ostankova
Saint Petersburg Pasteur Institute
14 Mira St
St. Petersburg
197101 Russian Federation
Phone: +7 (812) 233-20-92.
E-mail: shenna1@yandex.ru

Образец цитирования:

А.Ю. Ольховская, Ю.В. Останкова, М.А. Сайтгалина, С.А. Егорова, А.Н. Щемелев, И.В. Дрозд, О.Б. Жимбаева, Е.М. Данилова, А.М. Миличкина, Н.С. Башкетова, Л.В. Буц, Арег А. Тотолян «Анализ роста доли патологических значений уровней TREC/KREC среди практически здоровых лиц в постпандемический период» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 5. С. 1127-1144.
doi: 10.15789/1563-0625-ИО-3280

© Ольховская А.Ю. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A. Yu. Olkhovskaya, Yu. V. Ostankova, M. A. Saitgalina, S. A. Egorova, A. N. Shchemelev, I. V. Drozd, O. B. Zhimbaeva, E. M. Danilova, A. M. Milichkina, N. S. Bashketova, L. V. Buts, Areg A. Totolian "Increased incidence of abnormal TREC/KREC levels is revealed in virtually healthy individuals over the post-pandemic period", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 5, pp. 1127-1144.
doi: 10.15789/1563-0625-ИО-3280

© Olkhovskaya A. Yu. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-ИО-3280

следований в период с 15 по 21 июня 2020 г. (717 человек), а также с 04 по 29 сентября 2023 г. (3716 человек). Для определения концентрации TREC и KREC проводили количественную Real-time ПЦР с использованием коммерческого набора TREC/KREC-AmpPS (НИИ им. Пастера, Санкт-Петербург) в соответствии с инструкцией производителя. Частота встречаемости сниженных уровней TREC и KREC в допандемический период составила 14,2 и 5,7% соответственно. А в постпандемический период — 50,1 и 21,2% соответственно, что в 3,6 раза чаще. Достоверные различия в доле лиц с патологическими значениями анализов обнаружены во всех возрастных группах. Выявлены характерные иммунологические нарушения, проявляющиеся изолированными изменениями Т-клеточного звена или сочетанными дисфункциями Т- и В-лимфоцитов. Примечательно, что изолированные дефекты В-клеточного иммунитета обнаружены не были, что указывает на ключевую роль Т-клеточного компонента в развитии изучаемых иммунопатологических изменений. В постпандемический период обнаружено снижение минимальных популяционных значений TREC в старших возрастных группах относительно допандемических показателей и парадоксальное увеличение нижнего популяционного уровня KREC на 50,5%. Проведенное исследование свидетельствует о значительном увеличении частоты патологических значений TREC и KREC в популяции, что, вероятно, отражает долгосрочные изменения иммунного статуса после перенесенного COVID-19. Выявленные изменения подчеркивают значимость постоянного мониторинга иммунологического статуса населения в постпандемический период. Перспективным направлением дальнейших исследований представляется изучение временной динамики обнаруженных нарушений и разработка превентивных стратегий для минимизации отдаленных последствий COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, TREC, KREC, постпандемический период, вторичный иммунодефицит, long-COVID, лабораторная диагностика

INCREASED INCIDENCE OF ABNORMAL TREC/KREC LEVELS IS REVEALED IN VIRTUALLY HEALTHY INDIVIDUALS OVER THE POST-PANDEMIC PERIOD

Olkhovskaya A.Yu.^a, Ostankova Yu.V.^a, Saitgalina M.A.^a, Egorova S.A.^a, Shchemelev A.N.^a, Drozd I.V.^a, Zhimbaeva O.B.^a, Danilova E.M.^a, Milichkina A.M.^a, Bashketova N.S.^b, Buts L.V.^a, Totolian Areg A.^a

^a Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^b Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing for St. Petersburg and Leningrad Region, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The COVID-19 pandemic has posed an unprecedented challenge to global public health. Poor clinical outcomes in COVID-19 were associated with a pathogenic triad of interrelated mechanisms: immune dysregulation, coagulopathy, and secondary immunodeficiency, which collectively establish a self-perpetuating cycle of progressive multiorgan dysfunction. The failure of immune defense stems, in part, from T and B cell depletion due to immune resource exhaustion during acute infection. The extent of immune system impairment may be assessed by quantifying biomarkers of lymphocyte function: T cell receptor excision circles (TREC) and γ -deleting recombination excision circles (KREC) for T and B cells, respectively. The aim of our study was to evaluate the prevalence of abnormal TREC/KREC levels in peripheral blood among apparently healthy individuals during the post-pandemic period. We analyzed whole peripheral blood samples from 4,433 apparently healthy adults (≥ 18 years), residents of St. Petersburg and Leningrad Region. The samples were collected during two population studies: June 15-21, 2020 ($n = 717$) and September 4-29, 2023 ($n = 3,716$). TREC/KREC quantification was performed by means of real-time PCR with “TREC/KREC-AmpPS” commercial kit (St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia) following manufacturer’s protocol. The prevalence of reduced TREC/KREC levels increased significantly from pre-pandemic (14.2% and 5.7%, respectively) to post-pandemic periods (50.1% and 21.2%, respectively), thus representing a 3.6-fold increase. The mentioned differences in pathological biomarker levels were observed across all age groups. Characteristic

immunological disturbances manifested as either isolated T cell deficiencies or combined T/B cell dysfunction, with no isolated B cell defects detected, thus suggesting the pivotal role of T cell impairment in observed immunopathological changes. Post-pandemic findings included decreased minimal population TREC values in older age groups and a paradoxical 50.5% increase in lower threshold KREC levels. Our findings demonstrate a substantially increased prevalence of abnormal TREC/KREC values, which seems to reflect long-term immune alterations following COVID-19. These changes underscore the critical need for the ongoing immunological surveillance in the post-pandemic era. Future research should focus on temporal dynamics of these disturbances and develop preventive strategies to mitigate long-term COVID-19 sequelae.

Keywords: COVID-19, TREC, KREC, post-pandemic period, secondary immunodeficiency, long-COVID, laboratory diagnostics

Введение

С момента первых официальных сообщений о случаях пневмонии неизвестного происхождения в Ухане (провинция Хубэй, Китай) в декабре 2019 года прошло более пяти лет. Возбудителем заболевания был новый коронавирус — SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2), а вызываемая им болезнь получила название COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Первый случай заболевания COVID-19 в Санкт-Петербурге был зафиксирован 2 марта 2020 г. [10]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально признала вспышку COVID-19 пандемией 11 марта 2020 года, а 5 мая 2023 года объявила о завершении пандемического периода [49]. Этот временной отрезок стал беспрецедентным вызовом для глобального здравоохранения, потребовав мобилизации всех ресурсов международного медицинского сообщества для противодействия стремительному распространению инфекции. Коронавирусная инфекция явилась серьезным испытанием для человечества, оказав огромное влияние на здоровье миллионов людей. Окончание пандемического статуса ознаменовало переход к долгосрочной стратегии контроля за циркуляцией вируса в популяции [10, 38].

Иммунная система играет ключевую роль в защите организма от инфекционных агентов, поддержании гомеостаза и восстановлении повреждений после болезни. Исследования патогенеза COVID-19 показали, что вирус проникает в клетки через рецептор ACE2, что объясняет поражение не только дыхательной системы, но и других органов (почек, сердца, нервной системы) [51]. При этом тяжелые формы заболевания связаны с чрезмерной активацией иммунного ответа, приводящей к цитокиновому шторму — неконтролируемому выбросу провоспалительных молекул (IL-6, TNF α , IFN γ). Этот каскад реакций провоцирует системное воспаление, сопровождающееся массовым образованием микротромбов из-за гиперкоагуляции, инфильтрацией органов мононуклеарными клетками и выраженной лимфопенией — критическим сни-

жением Т- и В-лимфоцитов, что резко ослабляет противовирусную защиту. Таким образом, ключевыми факторами неблагоприятного прогноза при COVID-19 являются иммунопатологические реакции, коагулопатия и вторичный иммунодефицит, формирующие порочный круг прогрессирующего повреждения органов [1, 6, 27, 31, 36]. Реверсия лимфопении посредством восстановления лимфоцитарного пула способствует клиническому улучшению при COVID-19 за счет нормализации функций Т- и В-клеток, необходимых для формирования специфического противовирусного иммунитета [29]. Отсутствие такого восстановления способствует развитию хронических воспалительных состояний и ослаблению защитных функций иммунитета.

В связи с вышесказанным очевидно, что причиной этого ослабления становится, в том числе, дефицит Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, возникший в результате истощения ресурсов иммунной системы во время острой стадии инфекции. Особенно страдает численность Т-клеточных клонов, важных для распознавания и уничтожения вирусов и опухолевых клеток. Исследования показывают, что недостаток Т-лимфоцитов сохраняется у некоторых пациентов месяцами после завершения острой фазы заболевания [21]. Еще одной причиной является дисфункция регенеративных способностей костного мозга. Хроническое воспаление нарушает нормальное функционирование гемопоэтических стволовых клеток, замедляет образование новых кровяных клеток и снижает синтез зрелых иммунокомпетентных клеток. Подобное состояние известно как «костномозговая недостаточность». Она выражается нехваткой белых кровяных телец и эритроцитов, повышая риск вторичных бактериальных инфекций и анемий [22, 28].

Оценить глубину поражения иммунной системы возможно посредством определения концентрации маркеров, отражающих функциональную активность Т- и В-лимфоцитов.

В процессе созревания Т-лимфоцитов при перестройке гена рецептора Т-клеток в тиму-

се образуются кольцевые фрагменты ДНК — Т-клеточные рецепторные эксцизионные кольца (T cell receptor excision circles, TREC) [37], которые служат индикатором продуктивности тиреоидного выхода зрелых Т-лимфоцитов. Низкий уровень TREC свидетельствует о недостаточной выработке молодых Т-клеток, уменьшении популяции Т-лимфоцитов и снижении общей способности противостоять инфекционным агентам. Аналогично образуются в ходе формирования антигенраспознающих структур В-лимфоцитов Каппа рекомбинационные эксцизионные кольца (κ-deleting recombination excision circles, KREC), отражающие эффективность дифференцировки и продукцию плазматических клеток, вырабатывающих защитные антитела. Уровень KREC демонстрирует активность гуморального звена иммунитета, позволяя оценить степень защищенности организма от повторных атак возбудителей болезней. Концентрации TREC и KREC в крови являются чувствительными индикаторами стадии антиген-независимой дифференцировки клеток адаптивного иммунитета [46]. Исходя из вышесказанного, количественная оценка уровней TREC и KREC — важная методика для определения функциональной эффективности иммунитета.

Ранее нами была показана информативность уровней TREC/KREC при ВИЧ-инфекции и COVID-19 [7, 12, 13]. Определение уровней TREC и KREC делает возможной не только раннюю диагностику первичных иммунодефицитов [20], но и оценку готовности пациента к вакцинации, выбор оптимальной лечебной тактики, оптимизацию профилактических мероприятий и контроль качества восстановления иммунной системы после тяжелых заболеваний [33]. Таким образом, современная лабораторная диагностика располагает удобным и весьма доступным методом оценки состояния иммунитета использование которого позволяет существенно расширить диагностические возможности, способствуя оптимизации профилактических мероприятий, повышению точности диагностики, эффективности лечения и реабилитации пациентов, что, в целом, приводит к совершенствованию качества медицинской помощи [14, 44]. Важнейшим аспектом применения данного метода выступает его предиктивный потенциал для раннего выявления групп риска. Снижение показателей TREC и/или KREC в этих группах служит прогностическим маркером повышенного риска развития инфекционной патологии и ассоциировано с высокой вероятностью тяжелого течения заболеваний.

В связи с вышесказанным **целью настоящего исследования** стала оценка представленности доли патологических значений TREC/KREC в периферической крови условно здоровых лиц в постпандемический период.

Материалы и методы

Материалом служили образцы цельной периферической крови условно здоровых лиц от 18 лет и старше, проживающих на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области, полученные в рамках популяционного исследования в период с 15 по 21 июня 2020 г. (717 человек), а также с 04 по 29 сентября 2023 г. (3716 человек) [8, 9, 10]. Критерием исключения добровольца из исследования в обеих группах являлось наличие диагноза иммунодефицит любого генеза, вирусный гепатит В, С, D, ВИЧ-инфекция, дополнительным критерием исключения для волонтеров 2020 г. было наличие острого заболевания COVID-19. На проведение данного исследования было получено согласие локального Этического комитета ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (протоколы № 64 от 25.05.2020 г. и № 86 от 17.08.2023 г.).

Взятие крови осуществляли в медицинском центре ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» из локтевой вены в пробирку с консервантом ЭДТА с фиолетовой крышкой. Экстракцию суммарной фракции ДНК осуществляли из аликвот цельной крови с использованием коммерческого набора «НК-Magno-UltraPure-A» (НПФ «ЭПИТОП», Санкт-Петербург) и автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот Auto-Pure 96 (Allsheng, Китай), согласно инструкциям производителей. Для определения концентрации TREC и KREC проводили количественную Real-time ПЦР с использованием коммерческого набора TREC/KREC-AmpPS (НИИ им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия) в соответствии с инструкцией производителя [11, 14].

Статистическую обработку данных проводили с применением пакетов программного обеспечения GraphPad Prism 5 и Microsoft Excel 2010. Сравнительный анализ независимых выборок пациентов проводили с использованием критериев Манна—Уитни, Краскела—Уоллиса и теста Данна. Редактирование выбросов и экстремальных значений выполняли с использованием программного обеспечения Deductor Academic 5.3 (BaseGroup Labs) с применением метода определения выбросов и экстремальных значений по интерквартильной ширине (для выбросов — 1,5, для экстремальных значений 3).

ТАБЛИЦА 1. ДОЛЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗНАЧЕНИЙ TREC И KREC В ПОПУЛЯЦИИ В ДОПАНДЕМИЧЕСКИЙ И ПОСТПАНДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

TABLE 1. PROPORTION OF PATHOLOGICAL TREC AND KREC VALUES IN THE POPULATION IN THE PRE-PANDEMIC AND POST-PANDEMIC PERIODS

Возраст- ные группы Age groups	Статисти- ческие показа- тели Statistical indicators	Патологические уровни TREC Pathological TREC levels		Патологические уровни KREC Pathological KREC levels	
		Допандемический период Pre-pandemic period	Постпандемический период Post-pandemic period	Допандемический период Pre-pandemic period	Постпандемический период Post-pandemic period
18-29 лет 18-29 years	Абс., (n) Abs, (n)	7 из 120 7 out of 120	195 из 619 195 out of 619	5 из 120 5 out of 120	105 из 619 105 out of 619
	%, 95% ДИ: %, 95% CI:	5,8% (2,4-11,7%)	31,5% (27,9-35,3%)	4,2% (1,4-9,5%)	17,0% (14,1-20,2%)
	p-value:	$\chi^2 = 32,064$, $p < 0,0001$, $df = 1$, ОР = 7,424 (95% ДИ: 3,4-16,2) $\chi^2 = 32,064$, $p < 0,0001$, $df = 1$, OR = 7,424 (95% CI: 3.4-16.2)		$\chi^2 = 12,000$, $p = 0,0005$, $df = 1$, ОР = 4,698 (95% ДИ: 1,9-11,8) $\chi^2 = 12,000$, $p = 0,0005$, $df = 1$, OR = 4,698 (95% CI: 1.9-11.8)	
30-39 лет 30-39 years	Абс., (n) Abs, (n)	12 из 118 12 out of 118	258 из 649 258 out of 649	6 из 118 6 out of 118	132 из 649 132 out of 649
	%, 95% ДИ: %, 95% CI:	10,2% (5,4-17,1%)	39,8% (36,0-43,6%)	5,1% (1,9-10,7%)	20,3% (17,3-23,6%)
	p-value:	$\chi^2 = 37,024$, $p < 0,0001$, $df = 1$, ОР = 5,829 (95% ДИ: 3,1-10,8) $\chi^2 = 37,024$, $p < 0,0001$, $df = 1$, OR = 5,829 (95% CI: 3.1-10.8)		$\chi^2 = 14,729$, $p < 0,0001$, $df = 1$, ОР = 4,766 (95% ДИ: 2,1-11,1) $\chi^2 = 14,729$, $p < 0,0001$, $df = 1$, OR = 4,766 (95% CI: 2.1-11.1)	
40-49 лет 40-49 years	Абс., (n) Abs, (n)	16 из 132 16 out of 132	306 из 655 306 out of 655	8 из 132 8 out of 132	154 из 655 154 out of 655
	%, 95% ДИ: %, 95% CI:	12,1% (7,1-18,9%)	46,7% (42,8-50,6%)	6,1% (2,7-11,6%)	23,5% (20,3-27,0%)
	p-value:	$\chi^2 = 52,971$, $p < 0,0001$, $df = 1$, ОР = 6,357 (95% ДИ: 3,7-11,0) $\chi^2 = 52,971$, $p < 0,0001$, $df = 1$, OR = 6,357 (95% CI: 3.7-11.0)		$\chi^2 = 19,412$, $p < 0,0001$, $df = 1$, ОР = 4,764 (95% ДИ: 2,3-10,0) $\chi^2 = 19,412$, $p < 0,0001$, $df = 1$, OR = 4,764 (95% CI: 2.3-10.0)	
50-59 лет 50-59 years	Абс., (n) Abs, (n)	28 из 135 28 out of 135	322 из 619 322 out of 619	5 из 135 5 out of 135	135 из 619 135 out of 619
	%, 95% ДИ: %, 95% CI:	20,7% (14,3-28,6%)	52,0% (48,0-56,0%)	3,7% (1,2-8,4%)	24,2% (20,9-27,8%)
	p-value:	$\chi^2 = 42,347$, $p < 0,0001$, $df = 1$, ОР = 4,143 (95% ДИ: 2,7-6,5) $\chi^2 = 42,347$, $p < 0,0001$, $df = 1$, OR = 4,143 (95% CI: 2.7-6.5)		$\chi^2 = 22,846$, $p < 0,0001$, $df = 1$, ОР = 7,252 (95% ДИ: 2,9-18,1) $\chi^2 = 22,846$, $p < 0,0001$, $df = 1$, OR = 7,252 (95% CI: 2.9-18.1)	
60-69 лет 60-69 years	Абс., (n) Abs, (n)	21 из 111 21 out of 111	411 из 618 411 out of 618	10 из 111 10 out of 111	150 из 618 150 out of 618
	%, 95% ДИ: %, 95% CI:	18,9% (12,1-27,5%)	66,5% (62,6-70,2%)	9,0% (4,41-15,90%)	24,3% (20,9-27,9%)

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Возраст- ные группы Age groups	Статисти- ческие показа- тели Statistical indicators	Патологические уровни TREC Pathological TREC levels		Патологические уровни KREC Pathological KREC levels	
		Допандемический период Pre-pandemic period	Постпандемический период Post-pandemic period	Допандемический период Pre-pandemic period	Постпандемический период Post-pandemic period
60-69 лет 60-69 years	p-value:	$\chi^2 = 86,298$, $p < 0,0001$, $df = 1$, ОР = 8,509 (95% ДИ: 5,1-14,1) $\chi^2 = 86.298$, $p < 0.0001$, $df = 1$, OR = 8.509 (95% CI: 5.1-14.1)		$\chi^2 = 11,921$, $p = 0,0006$, $df = 1$, ОР = 3,237 (95% ДИ: 1,6-6,4) $\chi^2 = 11.921$, $p = 0.0006$, $df = 1$, OR = 3.237 (95% CI: 1.6-6.4)	
от 70 лет 70+ years	Абс., (n) Abs, (n)	18 из 101 18 out of 101	369 из 556 369 out of 556	7 из 101 7 out of 101	111 из 556 111 out of 556
	%, 95% ДИ: %, 95% CI:	17,8% (10,9-26,7%)	66,4% (62,3-70,3%)	6,9% (2,8-13,8%)	20,0% (16,7-23,5%)
	p-value:	$\chi^2 = 81,217$, $p < 0,0001$, $df = 1$, ОР = 9,099 (95% ДИ: 5,3-15,6) $\chi^2 = 81.217$, $p < 0.0001$, $df = 1$, OR = 9.099 (95% CI: 5.3-15.6)		$\chi^2 = 8,989$, $p = 0,0027$, $df = 1$, ОР = 3,350 (95% ДИ: 1,5-7,4) $\chi^2 = 8.989$, $p = 0.0027$, $df = 1$, OR = 3.350 (95% CI: 1.5-7.4)	
Всего Total	Абс., (n) Abs, (n)	102 из 717 102 out of 717	1861 из 3716 1861 out of 3716	41 из 717 41 out of 717	787 из 3716 787 out of 3716
	%, 95% ДИ: %, 95% CI:	14,2% (11,8-17,0%)	50,1% (48,5-51,7%)	5,7% (4,1-7,7%)	21,2% (19,9-22,5%)
	p-value:	$\chi^2 = 311,71$, $p < 0,0001$, $df = 1$, ОР = 6,049 (95% ДИ: 4,9-7,5) $\chi^2 = 311.71$, $p < 0.0001$, $df = 1$, OR = 6.049 (95% CI: 4.9-7.5)		$\chi^2 = 93,565$, $p < 0,0001$, $df = 1$, ОР = 4,430 (95% ДИ: 3,2-6,1) $\chi^2 = 93.565$, $p < 0.0001$, $df = 1$, OR = 4.430 (95% CI: 3.2-6.1)	

Для оценки распределения уровней TREC и KREC в постпандемический период определяли нижнюю и верхнюю границы, а также медиану целевых аналитов в популяции по аналогии с определением референсных интервалов прямым методом, согласно рекомендациям Международной федерации клинической химии (International Federation of Clinical Chemistry, IFCC) и Государственного стандарта (ГОСТ) Р 53022.3-2008 [2, 19, 39], в соответствии с которым статистически достаточной является выборка, включающая 120 практически здоровых человек, по результатам исследования которых рассчитывают 95% доверительный интервал [3].

Результаты

Определено количественное содержание молекул TREC и KREC в каждом образце крови. Частота встречаемости сниженных уровней TREC и KREC в допандемический период составила 14,2% ($n = 102$ из 717, 95% ДИ: 11,8-17,0%) и 5,7% ($n = 41$ из 717, 95% ДИ: 4,1-7,7%), соответственно. Частота встречаемости сниженных

уровней TREC и KREC в постпандемический период составила 50,1% ($n = 1861$ из 3716, 95% ДИ: 48,5-51,7%) и 21,2% ($n = 787$ из 3716, 95% ДИ: 19,9-22,5%) соответственно, что приблизительно в 3,6 (в 3,5 раза для TREC; в 3,7 раза для KREC) чаще, чем в допандемический период. В таблице 1 приведены данные о частоте встречаемости сниженных уровней TREC и KREC в популяции в допандемический и постпандемический периоды соответственно.

На рисунке 1 представлены данные о частоте встречаемости сочетаний нормальных и патологических уровней молекул TREC и KREC в популяции в допандемический и постпандемический периоды.

Очевидно увеличение доли патологических значений уровней TREC и/или KREC в постпандемический период в сравнении с допандемическим. Анализ данных выявил несоответствие между частотой патологических значений KREC в постпандемическом периоде, зарегистрированной в таблице 1, и их представленностью на рисунке 1Б. Это расхождение объясняется тем,

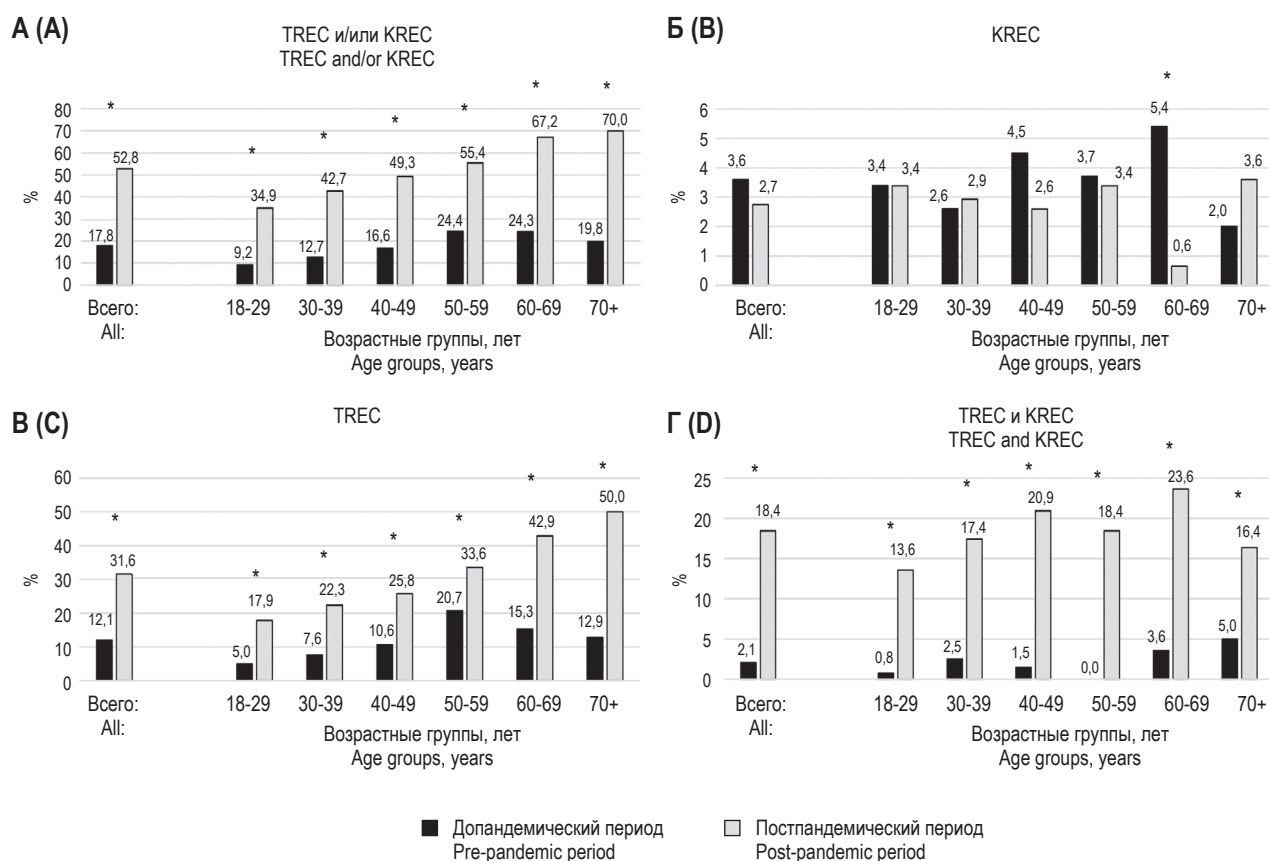


Рисунок 1. Доля патологических значений TREC и KREC в допандемический и постпандемический период

Примечание. А – TREC и/или KREC. Б – KREC. В – TREC. Г – TREC и KREC.

Figure 1. Proportion of pathological TREC and KREC values in the pre-pandemic and post-pandemic periods

Note. A, TREC and/or KREC. B, KREC. C, TREC. D, both TREC and KREC.

что в большинстве случаев в постпандемический период сниженные показатели KREC сочетались с низкими уровнями TREC, что привело к уменьшению доли изолированных нарушений KREC в отдельных исследуемых группах при визуализации данных. Проведенное исследование выявило характерные иммунологические нарушения, проявляющиеся либо изолированными изменениями Т-клеточного звена, либо сочетанными дисфункциями Т- и В-лимфоцитов. Примечательно, что изолированные дефекты В-клеточного иммунитета обнаружены не были, что указывает на ключевую роль Т-клеточного компонента в развитии изучаемых иммунопатологических изменений.

На рисунках 2 и 3 представлено распределение значений TREC и KREC в популяции в постпандемический период, в зависимости от возраста волонтеров, цифрами отмечены медианы для каждой возрастной группы.

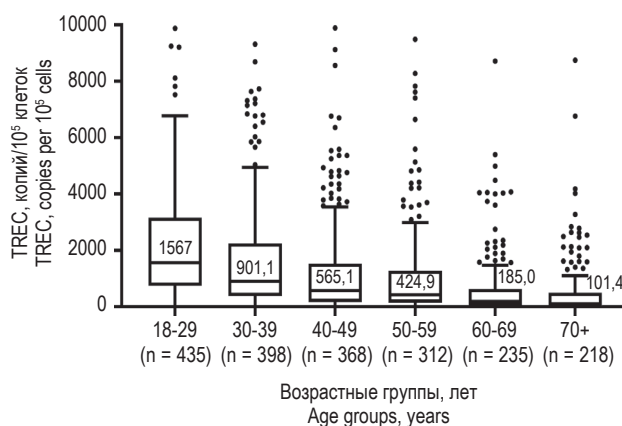


Рисунок 2. Уровни TREC в зависимости от возраста обследуемых в постпандемический период

Figure 2. TREC levels depending on age in the post-pandemic period

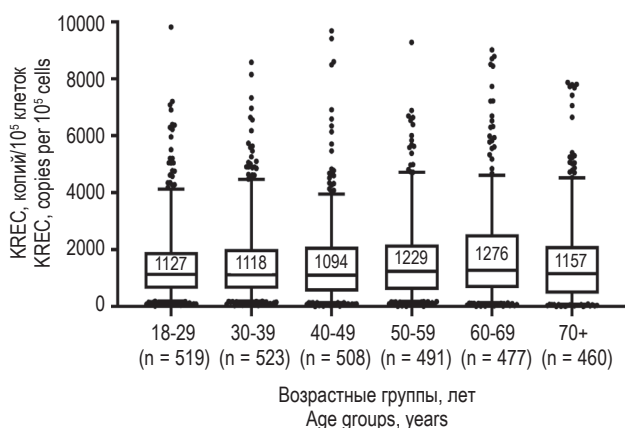


Рисунок 3. Уровни KREC в зависимости от возраста обследуемых в постпандемический период

Figure 3. KREC levels depending on age in the post-pandemic period

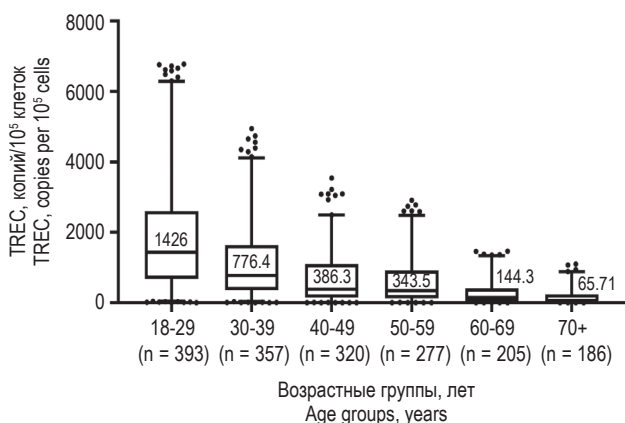


Рисунок 4. Размах значений уровней TREC по возрастным группам («ящики с усами», обозначены перцентили 2,5-97,5, указаны медианы)

Figure 4. Range of TREC levels by age group ("box-and-whisker plot," showing percentiles 2.5-97.5, medians indicated)

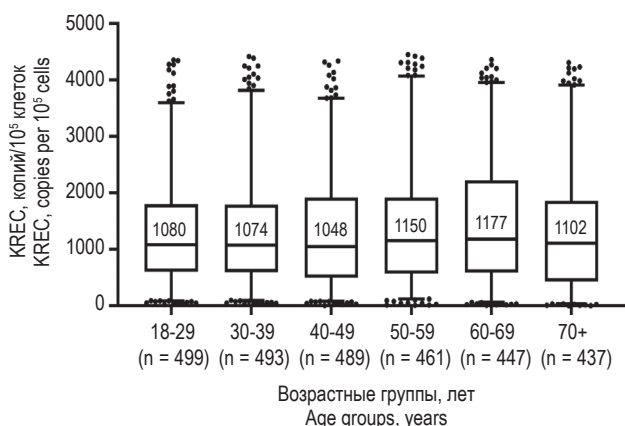


Рисунок 5. Размах значений уровней KREC по возрастным группам («ящики с усами», обозначены перцентили 2,5-97,5, указаны медианы)

Figure 5. Range of KREC levels by age group ("box-and-whisker plot," showing percentiles 2.5-97.5, medians indicated)

Нормальность распределения полученных числовых значений в каждой возрастной группе проверяли с помощью двух критериев: Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Согласно проведенному анализу, ни в одной из выборок распределение числовых данных не подчинялось закону нормального распределения. Все последующие статистические расчеты были выполнены с применением инструментов непараметрической статистики.

За основу были взяты данные, полученные от 3716 условно здоровых волонтеров, перед проведением статистического анализа было выполнено удаление выбросов (превышение в 1,5 раза интервала межквартильного размаха) и экстремальных значений (превышение в 3 раза интервала межквартильного размаха) отдельно для каждой возрастной группы. Полученные в результате диаграммы размаха значений TREC и KREC в перечисленных группах изображены на рисунках 4 и 5.

При анализе полученных уровней TREC, для сравнения медиан использовали Критерий Краскела—Уоллиса. Данный тест, позволяющий проверить гипотезу о равенстве медиан всех выборок, показал наличие статистически значимых различий между исследуемыми группами (степень различия между выборками: $H(2) = 537,2$, $p < 0,0001$). Полученные результаты свидетельствует о том, что медианы по крайней мере двух групп из анализируемых различаются. В связи с вышесказанным, для уточнения, какие именно группы отличаются друг от друга, использовали тест Данна. Различие между группами 40-49 лет и 50-59 лет и между 60-69 лет и 70+ лет оказалось не значимым ($p > 0,05$), однако при сравнении всех остальных групп были выявлены значительные различия ($p < 0,001$ для всех попарных групповых сравнений).

При апостериорном сравнении с применением критерия Манна—Уитни достоверные различия были выявлены для всех пар групп при последовательном сравнении ($p < 0,05$) за исключением сравнения возрастных групп 40-49 лет и 50-59 лет, $p = 0,0910$.

Учитывая наблюдаемое увеличение частоты патологических значений TREC в популяции в постпандемический период и отсутствие однозначных данных о возможности восстановления исходных показателей TREC у пациентов после COVID-19, представляется обоснованной необходимость дальнейшей определения динамики состояния.

За нижнюю и верхнюю границы в выделенных группах были приняты 2,5 и 97,5 перцентиль, со-

ТАБЛИЦА 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОПУЛЯЦИОННЫХ УРОВНЕЙ TREC (КОПИЙ/10⁵ КЛЕТОК) У ЛЮДЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, ОПРЕДЕЛЕННЫЕ В ДОПАНДЕМИЧЕСКИЙ И ПОСТПАНДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОДЫ

TABLE 2. DISTRIBUTION OF POPULATION-LEVEL TREC CONCENTRATIONS (COPIES PER 10⁵ CELLS) IN DIFFERENT AGE GROUPS DETERMINED IN THE PRE-PANDEMIC AND POST-PANDEMIC PERIODS

Возрастные группы Age groups	До пандемического периода Pre-pandemic period				Постпандемический период Post-pandemic period			
	n	Медиана Median	Нижняя граница Lower boundary	Верхняя граница Upper boundary	n	Медиана Median	Нижняя граница Lower boundary	Верхняя граница Upper boundary
18-29 лет 18-29 years	108	553,3	44,91	2135	393	1426	41,31	6282
30-39 лет 30-39 years	101	252,7	23,6	1597	357	776,4	33,43	4113
40-49 лет 40-49 years	111	191,3	18,27	1098	320	386,3	6,17	2492
50-59 лет 50-59 years	103	131,1	13,98	1543	277	343,5	5,495	2475
60-69 лет 60-69 years	88	74,87	12,54	1715	205	144,3	0,985	1331
от 70 лет 70+ years	79	44,71	11,43	683,1	186	65,71	0,8403	883,8

ТАБЛИЦА 3. ПОПУЛЯЦИОННЫЙ УРОВЕНЬ KREC (КОПИЙ/10⁵ КЛЕТОК) У ЛЮДЕЙ СТАРШЕ 18 ЛЕТ

TABLE 3. POPULATION LEVEL OF KREC (COPIES PER 10⁵ CELLS) IN INDIVIDUALS AGED 18 YEARS AND OLDER

До пандемического периода Pre-pandemic period				Постпандемический период Post-pandemic period			
Число волонтеров, n Number of volunteers, n	Медиана Median	Нижняя граница Lower boundary	Верхняя граница Upper boundary	Число волонтеров, n Number of volunteers, n	Медиана Median	Нижняя граница Lower boundary	Верхняя граница Upper boundary
676	385,7	49,9	1478	2826	1102	75,1	3848

ответственно, согласно международным стандартам [2, 19, 39]. В таблице 2 приведены возрастные группы и распределение популяционных уровней TREC в допандемический и постпандемический периоды.

На фоне регистрируемого роста отклонений показателей KREC от нормы в постпандемическую эпоху и, как и в случае TREC, неопределенности относительно долгосрочной динамики анализа у перенесших COVID-19, представляется обоснованным проведение ревизии распределения его уровней в условно-здоровой популяции.

Достоверных различий при проведении сравнительного анализа уровней KREC между возрастными группами с применением критерия

Краскела–Уоллиса и теста Данна выявлено не было.

Исходя из вышесказанного, уровни KREC постпандемического периода рассчитывали для всей выборки без деления на возрастные группы. В таблице 3 представлены полученное медианное значение, а также границы нормы у людей старше 18 лет.

Обсуждение

Помимо непосредственно острого инфекционного процесса, значительная часть переболевших COVID-19 сталкивается с долгосрочными последствиями, известными как постковидный

синдром (long-COVID), состоянием, характеризующимся длительным течением симптомов COVID-19, продолжающихся более 12 недель после первичного заболевания. При этом недостаточность Т- и В-клеточных звеньев иммунитета может сохраняться в течение длительного времени [30]. Симптомы long-COVID могут включать усталость, одышку, боли в мышцах и суставах, проблемы с концентрацией внимания (так называемый «мозговой туман»), нарушение сна, головную боль, потерю вкуса и запаха, тревогу и депрессию, а также нарушения сердечно-сосудистой системы и органов дыхания [15, 21, 18].

По данным ВОЗ, около трети переболевших COVID-19 лиц сообщают о длительном сохранении симптомов после выписки из больницы. Причины развития long-COVID пока недостаточно изучены, однако предполагается, что это связано с иммунологическими реакциями организма, повреждением тканей вирусом, хроническими воспалительными процессами и нарушением регуляции иммунной системы [41]. В ходе исследования когорты медицинских работников в Израиле было установлено, что даже у полностью вакцинированных против SARS-CoV-2 людей сохраняется риск развития long-COVID после прорывной инфекции, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения поствакцинальных осложнений и долгосрочных последствий COVID-19 [17].

Патогенетическую основу длительных поствирусных нарушений функциональной активности иммунной системы при long-COVID составляет комбинация ключевых факторов: глубокого истощения лимфоидного пула и дисрегуляции гемопоэза. Первая причина связана с длительным сохранением повышенной продукции провоспалительных цитокинов. Остаточные следы хронического воспаления способствуют угнетению иммунного ответа и препятствуют быстрому восстановлению пораженных тканей и органов. Постоянная секреция воспалительных молекул, таких как IL-6, TNF α и IFN γ , отрицательно сказывается на функциональности лейкоцитов и провоцирует развитие хронической усталости [50]. Массивная антигенная нагрузка в острой фазе COVID-19 приводит к клональному истощению Т-лимфоцитов, особенно цитотоксических CD8⁺ клеток и Т-хелперов, что подтверждается длительным сохранением лимфопении у реконвалесцентов. Одновременно хроническое воспаление, опосредованное персистирующей вирусной РНК и цитокиновым дисбалансом, индуцирует функциональные измене-

ния в нише гемопоэтических стволовых клеток. Это выражается в подавлении сигнальных путей (включая JAK-STAT и NF- κ B), регулирующих пролиферацию и дифференцировку, что ведет к развитию миелоидного смещения и недостаточному восполнению лимфоидных клеточных популяций. Возникающая в результате панцитопения создает условия для развития вторичных иммунодефицитных состояний с повышенной восприимчивостью к инфекциям и неопластическим процессам.

В ходе исследования была определена доля сниженных значений TREC и/или KREC. Доля лиц с нормальными уровнями TREC и KREC среди условно здоровых добровольцев в сентябре 2023 г. составила 47,2%, что практически вдвое ниже в сравнении с допандемическим показателем (82,2%). Полученные данные согласуются с тем фактом, что SARS-CoV-2 непосредственно воздействует на тимус и костный мозг, нарушая процесс образования новых Т- и В-клеток [25]. Даже после достижения клинической ремиссии у пациентов сохраняются признаки персистирующего воспалительного процесса и нарушения иммунорегуляторных механизмов. Ранее нами было показано нарушение функционирования Т-клеточного звена приобретенного иммунитета у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции, что может быть тесно связано с процессами созревания и дифференцировки Т-клеток в тимусе [4]. Было отмечено, что группы лиц, перенесших коронавирусную инфекцию, в сравнении с контрольной группой, имели длительное сохранение сниженного относительного содержания CD4⁺Т-клеток (40,8% (31,6-50,1) и 46,4% (40,0-53,0) против 53,5% (47,36-56,9) при $p < 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно), абсолютное содержание CD4⁺Т-лимфоцитов (701 кл/1 мкл (478-807) против 1005 кл/1 мкл (700-1419) при $p = 0,020$ и 876 кл/1 мкл (661-1046) при $p = 0,008$ соответственно), а также более высокие показатели CD8⁺Т-лимфоцитов (29,4% (20,7-39,7) и 26,5% (21,1-32,7), против 21,3% (17,1-26,0), при $p = 0,024$ и $p = 0,026$ соответственно) [4].

Долговременные последствия тяжелого течения COVID-19 заключаются в стойких нарушениях функционирования адаптивного звена иммунной системы, включая формирование значительного количества неспособных полноценно функционировать CD8⁺Т-клеток [16]. У пациентов с тяжелым эпизодом коронавирусной инфекции в анамнезе, спустя шесть месяцев после выздоровления, наблюдается резкое сокращение числа наивных CD8⁺Т-клеток, игра-

ющих важную роль в формировании первичного иммунного ответа [47]. Высокий уровень истощенных CD8⁺ клеток ассоциирован с тяжестью течения COVID-19 и ухудшением исходов болезни [34], а уменьшение численности наивных CD8⁺ лимфоцитов отмечается сразу после перенесенной коронавирусной инфекции [26]. Указанные изменения способны негативно влиять на способность организма противостоять новым инфекционным агентам, злокачественным новообразованиям и способствовать хронизации воспалительных реакций, что значительно усложняет реабилитационный процесс и требует особого внимания в процессе медицинского сопровождения пациента.

Как уже упоминалось выше, переболевшие COVID-19 часто сталкиваются с различными хроническими симптомами постковидного синдрома, а также со сбоями в работе иммунной системы [15, 18, 21]. Такие пациенты нередко сталкиваются с повторными бактериальными и грибковыми инфекциями, обусловленными ослабленным иммунитетом. Несмотря на то, что основная часть лонгитюдных исследований была посвящена пациентам с тяжелым течением COVID-19, современные научные данные [23, 24, 35, 42, 45] демонстрируют наличие разнообразных проявлений long-COVID и у лиц, перенесших инфекцию в легкой или субклинической форме. При этом у данной категории пациентов наблюдаются менее выраженные изменения иммунного профиля и патогенетических механизмов.

Известно, что SARS-CoV-2 вызывает значительные изменения в составе лимфоцитов, приводящие к снижению выработки зрелых лимфоцитов. С помощью проточной цитометрии I. Kwieciec и соавт. провели оценку иммунологического профиля пациентов с COVID-19 с интерстициальными поражениями на рентгенограмме грудной клетки и без таковых в сравнении с условно здоровыми лицами. В группе с изменениями на рентгенограмме отмечен значительно более высокий процент плазмобластов и более низкий процент CD4⁺ лимфоцитов в сравнении с двумя другими группами. У пациентов с положительным рентгенологическим статусом COVID-19 наблюдалась также более низкая доля эффекторных CD4⁺Т-клеток, наивных CD8⁺Т-клеток и более высокая доля клеток центральной памяти CD4⁺ и эффекторных CD8⁺Т-клеток по сравнению с контрольной группой [32].

Вышеуказанные изменения иммунологических параметров свидетельствуют о необходимости

сти пересмотра существующих подходов к оценке функционального состояния иммунной системы у перенесших COVID-19 лиц.

В настоящем исследовании повышение числа лиц с патологическими уровнями TREC и/или KREC свидетельствует о продолжительном влиянии SARS-CoV-2 на состояние иммунной системы. Снижение функциональной активности иммунной системы, проявляющееся в виде дефицита образования новых Т- и В-лимфоцитов, способствующего ухудшению гуморального и клеточного звеньев иммунитета, создает основу для развития постковидного синдрома.

Несмотря на увеличение доли лиц с патологическими уровнями TREC и/или KREC, настоящее исследование показало необходимость дифференцированной оценки постпандемических популяционных уровней TREC для разных возрастных групп и единой оценки для KREC лицам 18 лет и старше. Однако при этом продемонстрирована трансформация популяционных диапазонов TREC и KREC в постпандемический период. Были обнаружены следующие ключевые изменения: снижение минимальных популяционных значений TREC в старших возрастных группах относительно допандемических показателей и парадоксальное увеличение нижнего популяционного уровня KREC на 50,5% (75,1 копий/10⁵ клеток по сравнению с допандемическим уровнем 49,9 копий/10⁵ клеток).

Расширение нижних уровней TREC можно объяснить функциональным снижением количества клеток памяти. Основной задачей Т-клеток CD8⁺ является, как известно, устранение инфицированных вирусами клеток [5]. Развитие Т-клеток, как CD4⁺, так и CD8⁺, происходит в тимусе, откуда выходят недавние клетки-эмигранты тимуса (Recent thymic emigrants, RTE) и направляются во вторичные лимфоидные органы (селезенку и лимфатические узлы) [37]. Созревание RTE приводит к образованию зрелых наивных Т-клеток, которые после контакта с антигеном трансформируются в эффекторные и центральные клетки памяти. Эффекторные Т-лимфоциты устраняют инфицированные вирусом клетки, в то время как центральные клетки памяти активируются после контакта с другим антигеном и становятся эффекторными клетками памяти или центральными клетками памяти. Зрелые клетки CD4⁺ в основном играют роль в активации, пролиферации и дифференцировке цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺ и стимуляции В-лимфоцитов к образованию специфических антител. То есть, перенесенная вирусная

инфекция может вызывать стойкое снижение уровня TREC, что свидетельствует о возможном долгосрочном или перманентном нарушении иммунной реконституции. Данное предположение находит косвенное подтверждение в выявленной возрастной динамике изменений: если нижние границы значений TREC в группах 18-29 и 30-39 лет остались практически неизменными, то в старших возрастных группах зафиксированы статистически значимые отклонения. Эти результаты согласуются с ранее опубликованными данными, свидетельствующими об отсутствии значимых различий в уровнях TREC между инфицированными SARS-CoV-2 и здоровыми лицами молодого возраста (18-29 лет), а также сообщавшими о существовании возраст-ассоциированного роста частоты тяжелых форм COVID-19, который коррелирует со снижением показателей TREC [13].

Если изменение нижних уровней TREC легко объяснить результатом влияния COVID-19, приводящим к длительному снижению уровней Т-лимфоцитов, то увеличение нижнего уровня KREC требует дальнейших исследований.

Анализ международных публикаций выявил работы, в которых зарегистрированные референсные диапазоны существенно превышали показатели, полученные в настоящем исследовании. Так, L. Shakerian и соавт. в 2019 г. обследовали 133 условно здоровых добровольцев из Ирана, выделив две возрастные группы: 15-35 лет ($n = 83$) и от 35 лет ($n = 50$). Для указанных групп были определены диапазоны TREC и KREC (копий/3,2 мм образца крови): для группы 15-35 лет диапазон уровня TREC составил 29 ± 23 копий/3,2 мм образца крови, диапазон уровня KREC составил 24 ± 16 копий/3,2 мм образца крови; для группы от 35 лет диапазон уровня TREC – 0-35 копий/3,2 мм образца крови, диапазон уровня KREC – 29 ± 22 копий/3,2 мм образца крови [43].

В исследовании J.S.Y. Kwok и соавт. в 2020 г. были определены уровни TREC и KREC у 185 взрослых условно здоровых доноров (90 мужчин и 95 женщин; медианный возраст: 44,1 года), жителей Гонконга. Референтные интервалы были установлены для 5-ти возрастных групп: 19-30 лет (уровень TREC: 12-20831 копий/ 10^6 клеток, уровень KREC: 1-3063), 31-40 лет (уровень TREC: 10-8436 копий/ 10^6 клеток, уровень KREC: 2-6098 копий/ 10^6 клеток), 41-50 лет (уровень TREC: 7-6644 копий/ 10^6 клеток, уровень KREC: 4-7363 копий/ 10^6 клеток), 5-60 лет (уровень TREC: 0 и 0 копий/ 10^6 клеток, уровень KREC: 3-5566 ко-

пий/ 10^6 клеток) и от 61 года, (уровень TREC: 0 и 0 копий/ 10^6 клеток, уровень KREC: 1-2907 копий/ 10^6 клеток) [33]. В данном исследовании, ввиду малочисленности выборки, не проводили редактирование выбросов и экстремальных значений, что может быть причиной полученных отличий между проведенным нами исследованием и исследованием в 2020 году. Другой причиной могла оказаться пандемия коронавируса, начавшаяся в 2019 году в Китае, так как достоверно известно, что данная вирусная инфекция влияет на функциональную активность иммунной системы [47, 48].

Расхождения между полученными нами значениями и данными вышеописанных исследований, вероятно, обусловлены недостаточным размером выборки в указанных работах, что не соответствует требованиям международных стандартов для достоверного установления, заявленных авторами референсных интервалов. Наблюдаемые различия в уровнях аналитов могут отражать комплексное влияние региональных факторов, включая экологические условия (как природные, так и антропогенные), а также этнодемографические особенности популяций. При интерпретации полученных данных следует учитывать, что такая мультифакторная обусловленность требует тщательного анализа при сопоставлении результатов между регионами, особенно при наличии значимых различий в уровне загрязнения окружающей среды или этническом составе исследуемых групп.

Тем не менее ни описанные результаты, ни возможные причины различий не объясняют повышение нижней границы KREC при одновременном увеличении доли лиц с патологически низкими его уровнями. Однако можно предположить, что к такому эффекту приводит принципиальное участие В-клеток в противовирусном иммунном ответе. Генерации функционирующих В-клеток предшествует выход переходных В-лимфоцитов из костного мозга. Они мигрируют в периферические лимфоидные органы и в конечном итоге развиваются в наивные В-клетки. Под воздействием антигена наивные В-клетки преобразуются в В-клетки памяти или плазмобласты, созревающие до плазматических клеток, основной функцией которых является интенсивная выработка антител. Таким образом, вирусная инфекция индуцирует активацию иммунного ответа, сопровождающуюся усиленной пролиферацией В-лимфоцитов. Маркером повышенной активации зрелых В-клеток становится пиковое (транзиторное?) повышение уровня KREC.

Косвенным подтверждением предположений о причинах изменения в постпандемическом периоде нижних границ уровней TREC (снижение) и KREC (повышение) являются результаты исследования, показавшего, что активация как CD4⁺/CD8⁺-клеток, так и В-клеток, различается у наивных и переболевших COVID-19 людей на протяжении 11-месячного постинфекционного периода [46].

Таким образом, патоген-индуцированные изменения могли вызвать модификацию диапазонов TREC и KREC, что требует оценки необходимости пересмотра ранее принятых нормативных значений, так как только адекватно рассчитанные референсы позволяют определить степень функциональной недостаточности иммунной системы, способность организма к возобновлению нормального синтеза зрелых лимфоцитов, а также оценить стабилизацию иммунологических изменений после перенесенного заболевания. Однако открытым остается вопрос сохранения новых уровней TREC и KREC в популяции на

протяжении следующих лет, что требует дальнейших популяционных исследований в динамике.

Заключение

Проведенное исследование свидетельствует о значительном увеличении частоты патологических значений TREC и KREC в популяции, что, вероятно, отражает долгосрочные изменения иммунного статуса после перенесенного COVID-19. Полученные данные указывают на рост доли лиц с потенциально нарушенной иммунной функцией, что может ассоциироваться с повышенным риском инфекционных и других заболеваний, связанных с иммунной недостаточностью.

Выявленные изменения подчеркивают значимость постоянного мониторинга иммунологического статуса населения в постпандемический период. Перспективным направлением дальнейших исследований представляется изучение временной динамики обнаруженных нарушений и разработка превентивных стратегий для минимизации отдаленных последствий COVID-19.

Список литературы / References

1. Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Бацунов О.К., Коробова З.Р., Станевич О.В., Лебедева А.А., Воробьев Е.А., Воробьева С.В., Куликов А.Н., Лioзнов Д.А., Шарапова М.А., Певцов Д.Э., Тотолян Арег А. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, №2. С. 311-326. [Arsentieva N.A., Liubimova N.E., Batsunov O.K., Korobova Z.R., Stanevich O.V., Lebedeva A.A., Vorobyov E.A., Vorobyova S.V., Kulikov A.N., Lioznov D.A., Sharapova M.A., Pevtcov D.E., Totolian Areg A. Plasma Cytokines in Patients with COVID-19 During Acute Phase of the Disease and Following Complete Recovery. *Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 2, pp. 311-326. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-PCI-2312.
2. ГОСТ Р 53022.3-2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов. М.: Стандартинформ, 2009. 19 с. [GOST R 53022.3-2008. Clinical laboratory technologies. Requirements for the quality of clinical laboratory studies. Part 3. Rules for assessing the clinical information content of laboratory tests]. Moscow: Standartinform, 2009. 19 p.
3. Евгина С.А., Савельев Л.И. Современные теория и практика референтных интервалов // Лабораторная служба, 2019. Т. 8, № 2. С. 36-44. [Evgina S.A., Saveliyev L.I. Current Theory and Practice of Reference Interval. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service*, 2019, Vol. 8, no. 2, pp. 36-44. (In Russ.)]
4. Зурочка А.В., Добрынина М.А., Сафронова Э.А., Зурочка В.А., Зуйкова А.А., Сарапульцев Г.П., Забков О.И., Мосунов А.А., Верховская М.Д., Дукардт В.В., Фомина Л.О., Костоломова Е.Г., Останкова Ю.В., Кудрявцев И.В., Тотолян А.А. Нарушения Т-клеточного звена иммунитета через 6–12 месяцев после острой фазы коронавирусной инфекции: скрининговое исследование // Инфекция и иммунитет, 2024. Т. 14, № 4. С. 756-768. [Zurochka A.V., Dobrynina M.A., Safronova E.A., Zurochka V.A., Zuiikova A.A., Sarapultsev G.P., Zabkov O.I., Mosunov A.A., Verkhovskaya M.D., Ducardt V.V., Fomina L.O., Kostolomova E.G., Ostankova Y.V., Kudryavtsev I.V., Totolian A.A. Alterations in T Cell Immunity Over 6–12 Months Post-COVID-19 Infection in Convalescent Individuals: A Screening Study. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2024, Vol. 14, no. 4, pp. 756-768. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-AIT-17646.
5. Иммунология по Ярилину: учебник / Под ред. С.А. Недоспасова, Д.В. Купраша. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 808 с. [Immunology According to Yarilin: Textbook. Ed. Nedospasov S.A., Kuprash D.V. 2nd ed., revised and enlarged]. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 808 p.
6. Кудрявцев И.В., Головкин А.С., Тотолян А.А. Т-хелперы и их клетки-мишени при COVID-19 // Инфекция и иммунитет, 2022. Т. 12, № 3. С. 409-426. [Kudryavtsev I.V., Golovkin A.S., Totolian A.A. T helper cell subsets and related target cells in acute COVID-19. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, Vol. 12, no. 3, pp. 409-426. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-THC-1882.

7. Останкова Ю.В., Сайтгалина М.А., Арсентьева Н.А., Тотолян А.А. Оценка уровней TREC/KREC у ВИЧ-инфицированных лиц // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2024. Т. 16, № 2. С. 51-59. [Ostankova Yu.V., Saitgalina M.A., Arsentieva N.A., and Totolian A.A. Evaluation of TREC/KREC Levels in HIV-Infected Individuals. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2024, Vol. 16, no. 2, pp. 51-59. (In Russ.)]

8. Попова А.Ю., Горбунова А.Ю., Останкова Ю.В., Егорова С.А., Рейнгардт Д.Э., Иванова А.Р., Щемелев А.Н., Дрозд И.В., Жимбаева О.В., Данилова Е.М., Миличкина А.М., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Башкетова Н.С., Буц Л.В., Тотолян Арег А. Популяционный иммунитет к вирусу гепатита А у населения Санкт-Петербурга и Ленинградской области // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 625-642. [Popova A.Yu., Gorbunova A.Yu., Ostankova Yu.V., Egorova S.A., Reingardt D.E., Ivanova A.R., Schemelev A.N., Drozd I.V., Zhimbaeva O.B., Danilova E.M., Milichkina A.M., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Bashketova N.S., Buts L.V., Totolian Areg A. Herd Immunity to Hepatitis A Virus in the Saint Petersburg and Leningrad Region. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 625-642. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-HIT-3224.

9. Попова А.Ю., Егорова С.А., Смирнов В.С., Ежлова Е.Б., Миличкина А.М., Мельникова А.А., Башкетова Н.С., Историк О.А., Буц Л.В., Рэмзи Э.С., Дрозд И.В., Жимбаева О.Б., Дробышевская В.Г., Данилова Е.М., Иванов В.А., Тотолян А.А. Популяционный иммунитет к вакциноуправляемым инфекциям (кори, краснухе, эпидемическому паротиту) у населения Санкт-Петербурга и Ленинградской области // Инфекция и иммунитет, 2024. Т. 14, № 6. С. 1187-1208. [Popova A.Yu., Egorova S.A., Smirnov V.S., Ezhlova E.B., Milichkina A.M., Melnikova A.A., Bashketova N.S., Istoriok O.A., Buts L.V., Ramsay E.S., Drozd I.V., Zhimbaeva O.B., Drobyshevskaya V.G., Danilova E.M., Ivanov V.A., and Totolian A.A. Herd Immunity to Vaccine Preventable Infections in Saint Petersburg and the Leningrad Region: Serological Status of Measles, Mumps, and Rubella. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2024, Vol. 14, no. 6, pp. 1187-1208. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-HIT-17797.

10. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Башкетова Н.С., Фридман Р.К., Лялина Л.В., Смирнов В.С., Чхинджерия И.Г., Гречанинова Т.А., Агапов К.А., Арсентьева Н.А., Баженова Н.А., Бацунов О.К., Данилова Е.М., Зуева Е.В., Комкова Д.В., Кузнецова Р.Н., Любимова Н.Е., Маркова А.Н., Хамитова И.В., Ломоносова В.И., Ветров В.В., Миличкина А.М., Дедков В.Г., Тотолян А.А. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в период эпидемии COVID-19 // Проблемы особо опасных инфекций, 2020. № 3. С. 124-130. [Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Bashketova N.S., Fridman R.K., Lyalina L.V., Smirnov V.S., Chkhindzheriya I.G., Grechaninova T.A., Agapov K.A., Arsent'eva N.A., Bazhenova N.A., Batsunov O.K., Danilova E.M., Zueva E.V., Komkova D.V., Kuznetsova R.N., Lyubimova N.E., Markova A.N., Khamitova I.V., Lomonosova V.I., Vetrov V.V., Milichkina A.M., Dedkov V.G., and Totolyan A.A. Herd Immunity to SARS-CoV-2 Among the Population in Saint-Petersburg During the COVID-19 Epidemic. *Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2020, no. 3, pp. 124-130. (In Russ.)]

11. Сайтгалина М.А., Любимова Н.Е., Останкова Ю.В., Кузнецова Р.Н., Тотолян А.А. Определение референтных интервалов циркулирующих в крови эксцизионных колец TREC и KREC у лиц старше 18 лет // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 6. С. 1227-1236. [Saitgalina M.A., Liubimova N.E., Ostankova Yu.V., Kuznetsova R.N., and Totolian A.A. Determination of Reference Values for TREC and KREC in Circulating Blood of Persons Over 18 Years. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 6, pp. 1227-1236. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-DOR-2587.

12. Сайтгалина М.А., Останкова Ю.В., Арсентьева Н.А., Коробова З.Р., Любимова Н.Е., Кащенко В.А., Куликов А.Н., Певцов Д.Э., Станевич О.В., Черных Е.И., Тотолян Арег А. Значимость определения уровней молекул TREC и KREC в периферической крови для прогноза исхода заболевания COVID-19 в острый период // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 611-618. [Saitgalina M.A., Ostankova Yu.V., Arsentieva N.A., Korobova Z.R., Lyubimova N.E., Kashchenko V.A., Kulikov A.N., Pevtsov D.E., Stanevich O.V., Chernykh E.I., Totolian Areg A. Levels of TREC and KREC Molecules Significance Determining in Peripheral Blood for Predicting the Outcome of COVID-19 Disease in the Acute Period. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 611-618. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-14714-LOT.

13. Сайтгалина М.А., Останкова Ю.В., Арсентьева Н.А., Коробова З.Р., Любимова Н.Е., Кащенко В.А., Куликов А.Н., Певцов Д.Э., Станевич О.В., Черных Е.И., Тотолян А.А. Оценка уровней молекул TREC и KREC у больных COVID-19 с разной степенью тяжести течения заболевания // Инфекция и иммунитет, 2023. Т. 13, № 5. С. 873-884. [Saitgalina M.A., Ostankova Y.V., Arsentieva N.A., Korobova Z.R., Liubimova N.E., Kashchenko V.A., Kulikov A.N., Pevtsov D.E., Stanevich O.V., Chernykh E.I., Totolian A.A. Assessment of trec and krec levels in COVID-19 patients with varying disease severity. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2023, Vol. 13, no. 5, pp. 873-884. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-AOT-16937.

14. Сайтгалина М.А., Останкова Ю.В., Любимова Н.Е., Семенов А.В., Кузнецова Р.Н., Тотолян А.А. Модифицированный метод количественного определения уровней TREC и KREC в периферической крови у больных с иммунодефицитными состояниями // Инфекция и иммунитет, 2022, Т. 12, № 5. С. 981-996. [Saitgalina M.A., Ostankova Y.V., Liubimova N.E., Semenov A.V., Kuznetsova R.N., Totolian A.A. Modified

quantitative approach for assessing peripheral blood TREC and KREC levels in immunodeficient patients. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, Vol. 12, no. 5, pp. 981-996. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-MMF-2039.

15. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*, 2021, Vol. 594, no. 7862, pp. 259-264.

16. Alijotas-Reig J., Anunciacion-Llunell A., Esteve-Valverde E., Morales-Pérez S., Rivero-Santana S., Trapé J., González-García L., Ruiz D., Marques-Soares J., Miro-Mur F. Pituitary-Adrenal Axis and Peripheral Immune Cell Profile in Long COVID. *Biomedicines*, 2024, Vol. 12, no. 3, 581. doi: 10.3390/biomedicines12030581.

17. Bergwerk M., Gonen T., Lustig Y., Amit S., Lipsitch M., Cohen C., Mandelboim M., Levin E.G., Rubin C., Indenbaum V., Tal I., Zavitan M., Zuckerman N., Bar-Chaim A., Kreiss Y., Regev-Yochay G. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *N. Engl. J. Med.*, 2021, Vol. 385, no. 16, pp. 1474-1484.

18. Bowe B., Xie Y., Al-Aly Z. Postacute sequelae of COVID-19 at 2 years. *Nat. Med.*, 2023, Vol. 29, no. 9, pp. 2347-2357.

19. Brown J.J., Datta V., Browning M.J., Swift P.G.F. Graves' disease in DiGeorge syndrome: patient report with a review of endocrine autoimmunity associated with 22q11.2 deletion. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2004, Vol. 17, pp. 1575-1579.

20. Dasouki M., Jabr A., AlDakheel G., Elbadaoui F., Alazami A.M., Al-Saud B., Arnaout R., Aldhekri H., Alotaibi I., Al-Mousa H., Hawwari A. TREC and KREC profiling as a representative of thymus and bone marrow output in patients with various inborn errors of immunity. *Clin. Exp. Immunol.*, 2020, Vol. 202, no. 1, pp. 60-71.

21. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2023, Vol. 21, no. 3, pp. 133-146.

22. De Ioris M.A., Scarselli A., Bracaglia C., Perrotta D., Bernardi S., Santilli V., Ceglie G., Fabozzi F., Agrati C., Prencipe G., Alaggio R., Mastronuzzi A., De Vito R. Common bone marrow signature in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children: A first-wave small case series experience. *Pediatr. Blood Cancer*, 2022, Vol. 69, no. 11, e29919. doi: 10.1002/pbc.29919.

23. Files J.K., Boppana S., Perez M.D., Sarkar S., Lowman K.E., Qin K., Sterrett S., Carlin E., Bansal A., Sabbaj S., Long D.M., Kutsch O., Kobie J., Goepfert P.A., Erdmann N. Sustained Cellular Immune Dysregulation in Individuals Recovering From SARS-CoV-2 Infection. *J. Clin. Invest.*, 2021, Vol. 131, no. 1, 140491. doi: 10.1172/JCI140491

24. García-Abellán J., Padilla S., Fernández-González M., García J.A., Agulló V., Andreo M., Ruiz S., Galiana A., Gutiérrez F., Masiá M. Antibody Response to SARS-CoV-2 Is Associated With Long-Term Clinical Outcome in Patients With COVID-19: A Longitudinal Study. *J. Clin. Immunol.*, 2021, Vol. 41, no. 7, pp. 1490-1501.

25. Gonçalves R., Couto J., Ferreirinha P., Costa J.M., Silvério D., Silva M.L., Fernandes A.I., Madureira P., Alves N.L., Lamas S., Saraiva M. SARS-CoV-2 variants induce distinct disease and impact in the bone marrow and thymus of mice. *iScience*, 2023, Vol. 26, no. 2, 105972. doi: 10.1016/j.isci.2023.105972.

26. Gong F., Dai Y., Zheng T., Cheng L., Zhao D., Wang H., Liu M., Pei H., Jin T., Yu D., Zhou P. Peripheral CD4⁺ T Cell Subsets and Antibody Response in COVID-19 Convalescent Individuals. *J. Clin. Invest.*, 2020, Vol. 130, no. 12, pp. 6588-6599.

27. Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2021, Vol. 93, no. 1, pp. 250-256.

28. Ioannou M., Zacharouli K., Doukas S.G., Diamantidis M.D., Tsangari V., Karakousis K., Koukoulis G.K., Vageli D.P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis diagnosed by bone marrow trephine biopsy in living post-COVID-19 patients: case report and mini-review. *J. Mol. Histol.*, 2022, Vol. 53, no. 4, pp. 753-762.

29. Khadzhieva M.B., Kalinina E.V., Larin S.S., Sviridova D.A., Gracheva A.S., Chursinova J.V., Stepanov V.A., Redkin I.V., Avdeikina L.S., Rummyantsev A.G., Kuzovlev A.N., Salnikova L.E. TREC/KREC Levels in Young COVID-19 Patients. *Diagnostics*, 2021, Vol. 11, no. 8, 1486. doi: 10.3390/diagnostics11081486.

30. Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Butenko A.A., Kudryavtsev I.V., Rubinstein A.A., Turenko A.S., Ostankova Y.V., Boeva E.V., Knizhnikova A.A., Norka A.O., Rassokhin V.V., Belyakov N.A., Totolian A.A. T Cell Dynamics in COVID-19, Long COVID and Successful Recovery. *Int. J. Mol. Sci.*, 2025, Vol. 26, no. 15, 7258. doi: 10.3390/ijms26157258.

31. Korobova Z.R., Zueva E.V., Arsentieva N.A., Batsunov O.K., Liubimova N.E., Khamitova I.V., Kuznetsova R.N., Rubinstein A.A., Savin T.V., Stanevich O.V., Kulikov A.N., Pevtsov D.E., Totolian A.A. Changes in Anti-SARS-CoV-2 IgG Subclasses over Time and in Association with Disease Severity. *Viruses*, 2022, Vol. 14, no. 5, 941. doi: 10.3390/v14050941.

32. Kwiecień I., Rutkowska E., Kłos K., Więsik-Szewczyk E., Jahnz-Różyk K., Rzepecki P., Chciałowski A. Maturation of T and B Lymphocytes in the Assessment of the Immune Status in COVID-19 Patients. *Cells*, 2020, Vol. 9, no. 12, 2615. doi: 10.3390/cells9122615.

33. Kwok J.S.Y., Cheung S.K.F., Ho J.C.Y., Tang I.W.H., Chu P.W.K., Leung E.Y.S., Lee P.P.W., Cheuk D.K.L., Lee V., Ip P., Lau Y.L. Establishing Simultaneous T Cell Receptor Excision Circles (TREC) and K-Deleting Recombination Excision Circles (KREC) Quantification Assays and Laboratory Reference Intervals in Healthy Individuals of Different Age Groups in Hong Kong. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 1411. doi: 10.3389/fimmu.2020.01411.

34. Li M., Guo W., Dong Y., Wang X., Dai D., Liu X., Wu Y., Li M., Zhang W., Zhou H., Zhang Z., Lin L., Kang Z., Yu T., Tian C., Qin R., Gui Y., Jiang F., Fan H., Heissmeyer V., Sarapultsev A., Wang L., Luo S., Hu D. Elevated

Exhaustion Levels of NK and CD8⁺ T Cells as Indicators for Progression and Prognosis of COVID-19 Disease. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 580237. doi: 10.3389/fimmu.2020.580237.

35. Malkova A., Kudryavtsev I., Starshinova A., Kudlay D., Zinchenko Y., Glushkova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y. Post COVID-19 Syndrome in Patients With Asymptomatic/Mild Form. *Pathogens*, 2021, Vol. 10, no. 11, 1408. doi: 10.3390/pathogens10111408.

36. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Specialty Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020, Vol. 395, no. 10229, pp. 1033-1034.

37. Middelkamp V., Kekäläinen E. Measuring thymic output across the human lifespan: a critical challenge in laboratory medicine. *GeroScience*, 2025. doi: 10.1007/s11357-025-01555-3.

38. Ochani R., Asad A., Yasmin F., Shaikh S., Khalid H., Batra S., Sohail M.R., Mahmood S.F., Ochani R., Hussham Arshad M., Kumar A., Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez. Med.*, 2021, Vol. 29, no. 1, pp. 20-36.

39. Quinti I., Soresina A., Spadaro G., Martino S., Donnanno S., Agostini C. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.*, 2007, Vol. 27, no. 3, pp. 308-316.

40. Rossetti C.L., Cazarin J., Hecht F., Beltrão F.E.L., Ferreira A.C.F., Fortunato R.S., Ramos H.E., de Carvalho D.P. COVID-19 and thyroid function: what do we know so far? *Front. Endocrinol.*, 2022, Vol. 13, 1041676. doi: 10.3389/fendo.2022.1041676.

41. Savchenko A.A., Tikhonova E., Kudryavtsev I., Kudlay D., Korsunsky I., Beleniuk V., Borisov A. TREC/KREC Levels and T and B Lymphocyte Subpopulations in COVID-19 Patients at Different Stages of the Disease. *Viruses*, 2022, Vol. 14, no. 3, 646. doi: 10.3390/v14030646.

42. Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O., Strålin K., Gorin J.-B., Olsson A., Llewellyn-Lacey S., Kamal H., Bogdanovic G., Muschiol S., Wullimann D.J., Kammann T., Emgård J., Parrot T., Folkesson E.; Karolinska COVID-19 Study Group; Rooyackers O., Eriksson L.I., Henter J.-I., Sönnernborg A., Allander T., Albert J., Nielsen M., Klingström J., Gredmark-Russ S., Björkström N.K., Sandberg J.K., Price D.A., Ljunggren H.-Gu., Aleman S., Buggert M. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals With Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*, 2020, Vol. 183, no. 1, pp. 158-168.e14.

43. Shakerian L., Pourpak Z., Shamlou S., Domsgen E., Kazemnejad A., Dalili H., Nourizadeh M. Determining Laboratory Reference Values of TREC and KREC in Different Age Groups of Iranian Healthy Individuals. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.*, 2019, Vol. 18, no. 2, pp. 143-152.

44. Sottini A., Serana F., Bertoli D., Chiarini M., Valotti M., Vaglio Tessitore M., Imberti L. Simultaneous quantification of T-cell receptor excision circles (TRECs) and K-deleting recombination excision circles (KRECs) by real-time PCR. *J. Vis. Exp.*, 2014, Vol. 94, 52184. doi: 10.3791/52184.

45. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., Graham M.S., Penfold R.S., Bowyer R.C., Pujol J.C., Klaser K., Antonelli M., Canas L.S., Molteni E., Modat M., Cardoso M.J., May A., Ganesh S., Davies R., Nguyen L.H., Drew D.A., Astley C.M., Joshi A.D., Merino J., Tsereteli N., Fall T., Gomez M.F., Duncan E.L., Menni C., Williams F.M.K., Franks P.W., Chan A.T., Wolf J., Ourselin S., Spector T., Steves C.J. Attributes and Predictors of Long COVID. *Nat. Med.*, 2021, Vol. 27, no. 4, pp. 626-631.

46. Thoo L., Gumowski P.I., Kammermann K., Nussli S., Grabscheid B., Hausmann O., Axius U., Pichler W.J., Yerly D. Highly Specific and Reliable In Vitro Diagnostic Analysis of Memory T and B Lymphocytes in a Swiss Cohort of COVID-19 Patients. *Swiss Med. Wkly*, 2021, Vol. 151, w30005. doi: 10.4414/sm.w.2021.w30005

47. Wiech M., Chrosicki P., Swatler J., Stepnik D., De Biasi S., Hampel M., Brewinska-Olchowik M., Maliszewska A., Sklinda K., Durlik M., Wierzba W., Cossarizza A., Piwocka K. Remodeling of T Cell Dynamics During Long COVID Is Dependent on Severity of SARS-CoV-2 Infection. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 886431. doi: 10.3389/fimmu.2022.886431.

48. Woodruff M.C., Ramonell R.P., Haddad N.S., Anam F.A., Rudolph M.E., Walker T.A., Truong A.D., Dixit A.N., Han J.E., Cabrera-Mora M., Runnstrom M.C., Bugrovsky R., Hom J., Connolly E.C., Albizua I., Javia V., Cashman K.S., Nguyen D.C., Kyu S., Singh Saini A., Piazza M., Tipton C.M., Khosroshahi A., Gibson G., Martin G.S., Maier C.L., Esper A., Jenks S.A., Lee F.E., Sanz I. Dysregulated Naive B Cells and De Novo Autoreactivity in Severe COVID-19. *Nature*, 2022, Vol. 611, no. 7934, pp. 139-147.

49. World Health Organization. Timeline: WHO's COVID-19 response. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>.

50. Wu Q., Thakolwiboon S., Ali A.S., Wang Q., Dwyer D., Fox D.A., Mao-Draayer Y. MOG-specific T cell response amplified in para- and post-SAR-CoV-2 infection in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *J. Neuroimmunol.*, 2023, Vol. 382, 578143. doi: 10.1016/j.jneuroim.2023.578143.

51. Xu C.S., Yang W.X. ACE2 in male genitourinary and endocrine systems: does COVID-19 really affect these systems? *Histol. Histopathol.*, 2023, Vol. 38, no. 3, pp. 261-272.

Авторы:

Ольховская А.Ю. — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Останкова Ю.В. — к.б.н., заведующая лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Сайтгалина М.А. — к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Егорова С.А. — д.м.н., заместитель директора по инновациям ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Щемелев А.Н. — к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Дрозд И.В. — к.б.н., заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Жимбаева О.Б. — заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Данилова Е.М. — заведующая диспансерно-поликлиническим отделением Медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Миличкина А.М. — к.м.н., главный врач медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Olkhovskaya A. Yu., Laboratory Research Assistant, Laboratory of Molecular Immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Ostankova Yu. V., PhD (Biology), Head of the Laboratory of Immunology and Virology HIV, Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Saitgalina M. A., PhD (Biology), Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Egorova S. A., PhD, MD (Medicine), Deputy Director for Innovations, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Schemelev A. N., PhD (Biology), Junior Researcher, Laboratory of Immunology and Virology HIV Infection, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Drozhd I. V., PhD (Biology), Head, Central Clinical Diagnostic Laboratory of the Medical Center, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Zhimbaeva O. B., Head, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics of the Medical Center, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Danilova E. M., Head, Outpatient Department of the Medical Center, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Milichkina A. M., PhD (Medicine), Chief Physician of the Medical Center, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Башкетова Н.С. — руководитель управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу и Ленинградской области, Санкт-Петербург, Россия

Буц Л.В. — к.м.н., специалист 1-й категории ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Тотолян Арег А. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Bashketova N.S., Head of the Department, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing for St. Petersburg and Leningrad Region, St. Petersburg, Russian Federation

Buts L.V., PhD (Medicine), 1st Category Specialist, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Molecular Immunology, Director, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 11.08.2025
Принята к печати 18.08.2025

Received 11.08.2025
Accepted 18.08.2025