10.15789/1563-0625-AOI-3280

АНАЛИЗ РОСТА ДОЛИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗНАЧЕНИЙ УРОВНЕЙ TREC/KREC 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 А. А. [1]

[1] ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Россия, Санкт-Петербург.
[2] Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу и Ленинградской области, Россия, Санкт-Петербург.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-AOI-3280

ANALYSIS OF INCREASING IN THE PROPORTION OF PATHOLOGICAL TREC/KREC LEVELS IN THE POST-PANDEMIC PERIOD

Olkhovskaya A. Y. [a],
Ostankova Y. 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 A. A. [a]

[a] St. Petersburg Pasteur Institute, Russia, Saint Petersburg.
[b] Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in St. Petersburg and Leningrad Region, Russia, Saint Petersburg.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

Резюме

Актуальность. 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.

Цель. 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 популяционных исследований 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, Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Результаты. 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 раз чаще. Достоверные различия в доле лиц с патологическими значениями аналитов 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%.

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. 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.

Abstract

Background. The COVID-19 pandemic has posed an unprecedented challenge to global public health. Poor clinical outcomes in COVID-19 are 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 weakening of immune defenses stems in part from T- and B-cell depletion due to immune resource exhaustion during acute infection. The extent of immune system impairment can be assessed by quantifying biomarkers of lymphocyte function: T-cell receptor excision circles (TREC) and κ-deleting recombination excision circles (KREC) for T- and B-cells, respectively.

Aim. This study aimed to evaluate the prevalence of abnormal TREC/KREC levels in peripheral blood among apparently healthy individuals during the post-pandemic period.

Materials and Methods. We analyzed whole peripheral blood samples from 4,433 apparently healthy adults (≥18 years) residing in St. Petersburg and Leningrad Oblast, collected during two population studies: June 15-21, 2020 (n=717) and September 4-29, 2023 (n=3,716). TREC/KREC quantification was performed using real-time PCR with the «TREC/KREC-AmpPS» commercial kit (St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia) following manufacturer's protocol.

Results. 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), representing a 3.6-fold increase. Significant 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 - highlighting 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.

Conclusion. Our findings demonstrate a substantial rise in pathological TREC/KREC values, likely reflecting long-term immune alterations following COVID-19. These changes underscore the critical need for 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.

1 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. [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально признала вспышку COVID-19 пандемией 11 марта 2020 года, а 5 мая 2023 года объявила о завершении пандемического периода [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. 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 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

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) [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. 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 снижением 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 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Реверсия лимфопении посредством восстановления лимфоцитарного пула способствует клиническому улучшению при COVID-19 за счёт нормализации функций Т- и В-клеток, необходимых для формирования специфического противовирусного иммунитета [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. 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 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. 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 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

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 тимусе образуются кольцевые фрагменты ДНК – Т-клеточные рецепторные эксцизионные кольца (T-cell receptor excision circles – TREC) [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**], 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 защищённости организма от повторных атак возбудителей болезней. Концентрации TREC и KREC в крови являются чувствительными индикаторами стадии антиген-независимой дифференцировки клеток адаптивного иммунитета [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Исходя из вышесказанного, количественная оценка уровней TREC и KREC – важнейшая методика для определения функциональной эффективности иммунитета.

Ранее нами была показана информативность уровней TREC/KREC при ВИЧ-инфекции и COVID-19 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Определение уровней TREC и KREC делает возможной не только раннюю диагностику первичных иммунодефицитов [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**], но и оценку готовности пациента к вакцинации, выбор оптимальной лечебной тактики, оптимизацию профилактических мероприятий и контроль

качества восстановления иммунной системы после тяжелых заболеваний [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. 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 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. 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.

2 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) [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Критерием исключения добровольца из исследования в обеих группах являлось наличие диагноза иммунодефицит любого генеза, вирусный гепатит B, C, 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-Магно-UltraPure-A» (НПФ «ЭПИТОП», Санкт-Петербург, Россия) 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 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Статистическую обработку данных проводили с применением пакетов программного обеспечения GraphPad Prizm 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).

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 [0, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**], в соответствии с которым статистически достаточной является выборка, включающая 120 практически здоровых человек, по результатам исследования которых рассчитывают 95% доверительный интервал [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

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, 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.

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, соответственно, согласно международным стандартам

[0, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. 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 постпанедмическую эпоху и, как и в случае TREC, неопределенности относительно долгосрочной динамики аналита 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.

4 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 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. 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 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

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 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. 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 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

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 поражённых 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 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. 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 изменения в нише гемопоэтических стволовых клеток. Это выражается в подавлении сигнальных путей (включая JAK-STAT и NF-κB), регулирующих пролиферацию и дифференцировку, что ведёт к развитию миелоидного смещения и недостаточному восполнению лимфоидных клеточных популяций. Возникающая в результате панцитопения создаёт 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 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. 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 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. 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) [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

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 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. У пациентов с тяжелым эпизодом коронавирусной инфекции в анамнезе, спустя шесть месяцев после выздоровления, наблюдается резкое сокращение числа наивных CD8+ Т-клеток, играющих важную роль в формировании первичного иммунного ответа [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Высокий уровень истощённых CD8+ клеток ассоциирован с тяжестью течения COVID-19 и ухудшением исходов болезни [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**], а уменьшение численности наивных CD8+ лимфоцитов отмечается сразу после перенесённой коронавирусной инфекции [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. 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 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. 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 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**] 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 Kwiecień I. с соавторами 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 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Вышеуказанные изменения иммунологических параметров свидетельствуют о необходимости 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, создаёт 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/10^5 клеток по сравнению с допандемическим уровнем 49,9 копий/10^5 клеток).

Расширение нижних уровней TREC можно объяснить функциональным снижением количества клеток памяти. Основной задачей Т-клеток CD8+ является, как известно, устранение инфицированных вирусами клеток [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. 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) [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. 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 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

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, Shakerian L. с соавторами 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 [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

В исследовании Kwok J. S. Y. с соавторами 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 копии/10^6 клеток, уровень KREC: 1-3063), 31-40 лет (уровень TREC: 10-8436 копии/10^6 клеток, уровень KREC: 2-6098 копии/10^6 клеток), 41-50 лет (уровень TREC: 7-6644 копии/10^6 клеток, уровень KREC: 4-7363 копии/10^6 клеток), 5-60 лет (уровень TREC: 0 и 0 копии/10^6 клеток, уровень KREC: 3-5566 копии/10^6 клеток) и от 61 года, (уровень TREC: 0 и 0 копии/10^6 клеток, уровень KREC: 1-2907 копии/10^6 клеток) [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. 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 короновируса, начавшаяся в 2019 году в Китае, так как достоверно известно, что данная вирусная инфекция влияет на функциональную активность иммунной системы [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

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+ Т-клеток, так и В-клеток, различается у наивных и переболевших COVID-19 людей на протяжении 11-месячного постинфекционного периода [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

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 перенесённого заболевания. Однако открытым остается вопрос сохранения новых уровней TREC и KREC в популяции на протяжении следующих лет, что требует дальнейших популяционных исследований в динамике.

5 Заключение

Проведенное исследование свидетельствует о значительном увеличении частоты патологических значений TREC и KREC в популяции, что, вероятно, отражает долгосрочные изменения иммунного статуса после перенесенного

 10.15789/1563-0625-AOI-3280

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.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-AOI-3280

ТАБЛИЦЫ

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.

Возрастная группа		**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:	$\chi2$ = 32,064, p < 0,0001, df=1, OR=7,424 (95% CI: 3,4-16,2)		$\chi2$ = 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:	$\chi2$ = 37,024, p < 0,0001, df=1, OR=5,829 (95% CI: 3,1-10,8)		$\chi2$ = 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:	12,1% (7,1-18,9%)	46,7% (42,8-50,6%)	6,1% (2,7-11,6%)	23,5% (20,3-27,0%)

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	%, 95% CI				
	P-value:	$\chi2$ = 52,971, p < 0,0001, df=1, OR=6,357 (95% CI: 3,7-11,0)		$\chi2$ = 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:	$\chi2$ = 42,347, p < 0,0001, df=1, OR=4,143 (95% CI: 2,7-6,5)		$\chi2$ = 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% (4,41-15,9%)	24,3% (20,9-27,9%)
	P-value:	$\chi2$ = 86,298, p < 0,0001, df=1, OR=8,509 (95% CI: 5,1-14,1)		$\chi2$ = 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:	$\chi2$ = 81,217, p < 0,0001, df=1, OR=9,099 (95% CI: 5,3-15,6)		$\chi2$ = 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

 10.15789/1563-0625-AOI-3280

	%, 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, OR=6,049 (95% CI: 4,9-7,5)		$\chi 2$ = 93,565, p < 0,0001, df=1, OR=4,430 (95% CI: 3,2-6,1)	

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-AOI-3280

Таблица 2. Распределение популяционных уровней TREC (копий/10^5клеток) у людей разных возрастных групп, определенные в допандемический и постпандемический периоды.

Table 2. Distribution of population-level TREC concentrations (copies per 10^5 cells) in different age groups determined in the pre-pandemic and post-pandemic periods

Возрастные группы Age groups	**Допандемический период** 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
70+ лет 70+ years	79	44,71	11,43	683,1	186	65,71	0,8403	883,8

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-AOI-3280

Таблица 3. Популяционный уровень KREC (копий/10^5клеток) у людей старше 18 лет.

Table 3. Population level of KREC (copies per 10^5 cells) in individuals aged 18 years and older.

Допандемический период 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

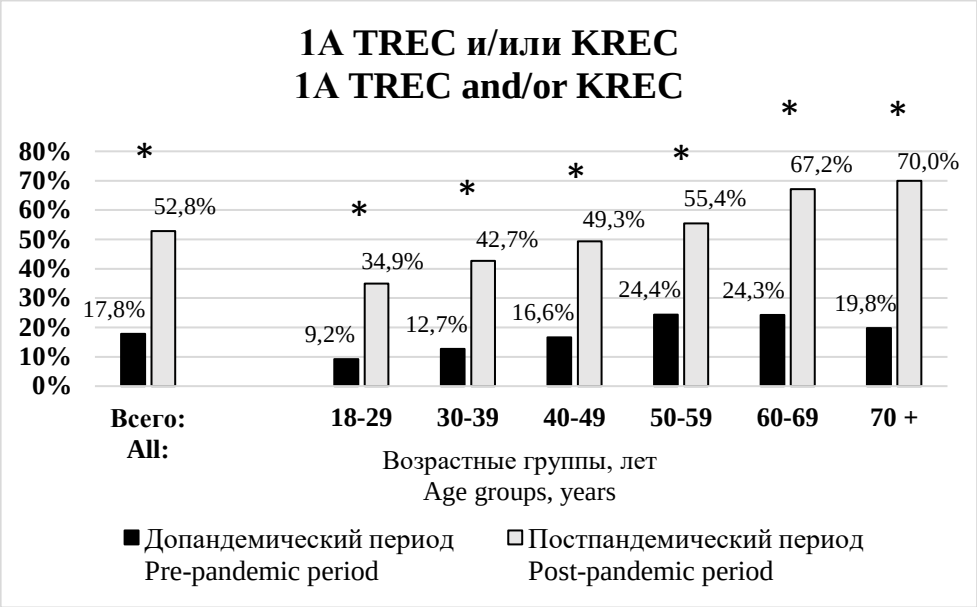
 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

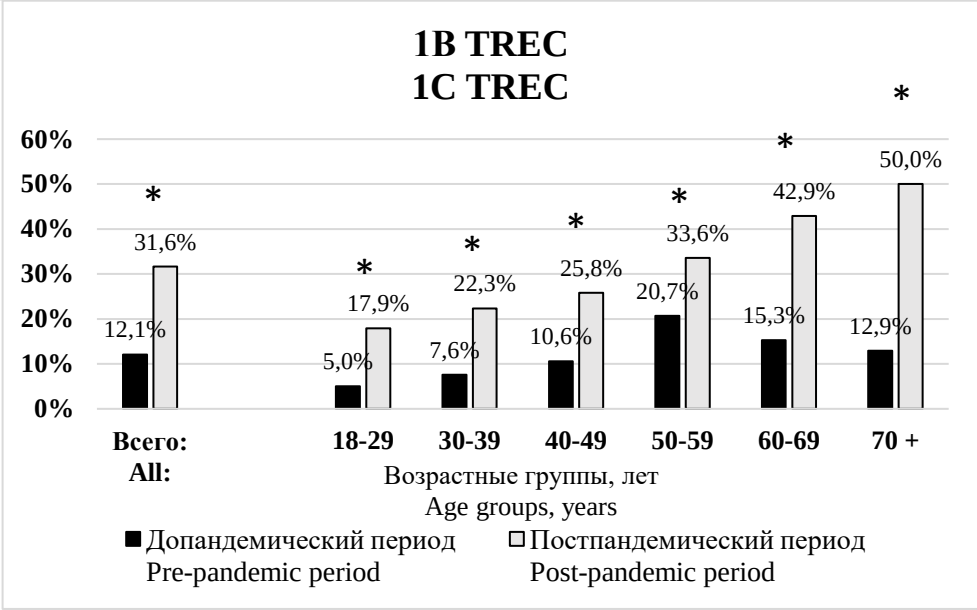
 10.15789/1563-0625-AOI-3280

РИСУНКИ

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

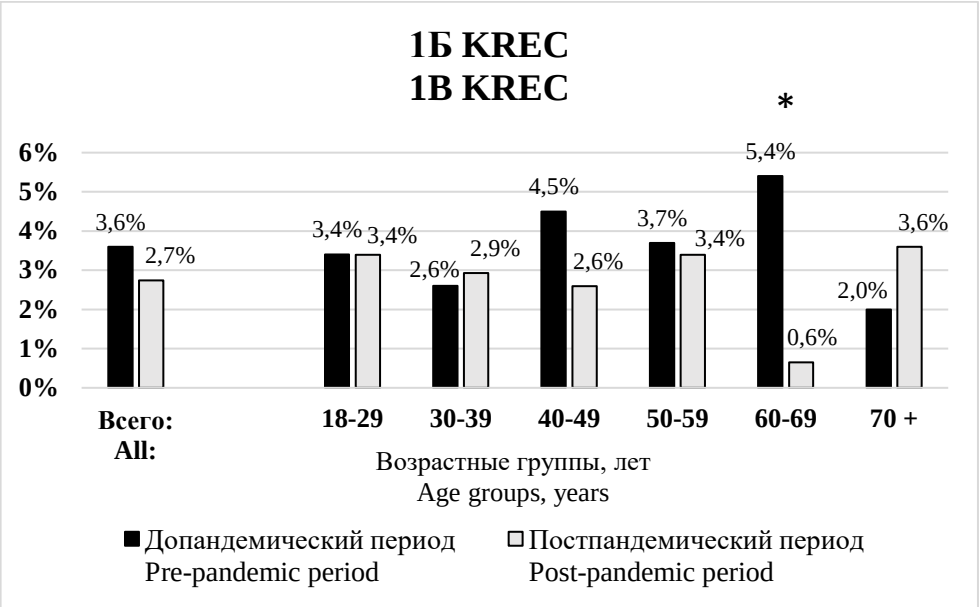
Figure 1. Proportion of pathological TREC and KREC values in the pre-pandemic and post-pandemic periods.

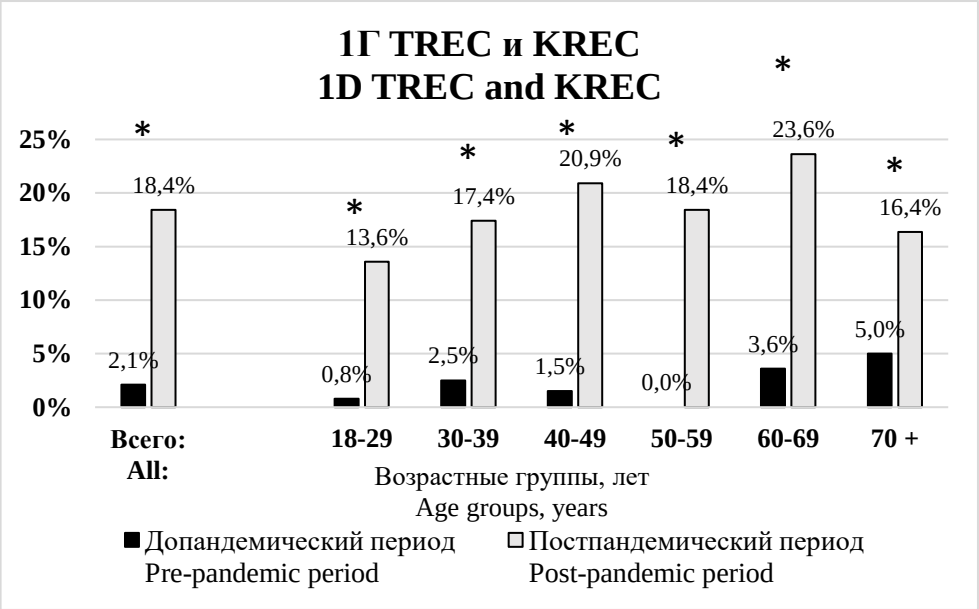




 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-AOI-3280





1А – TREC и/или KREC, 1Б – KREC, 1В – TREC, 1Г – TREC и KREC
1A – TREC and/or KREC, 1B – KREC, 1C – TREC, 1D – both TREC and KREC

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-AOI-3280

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

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

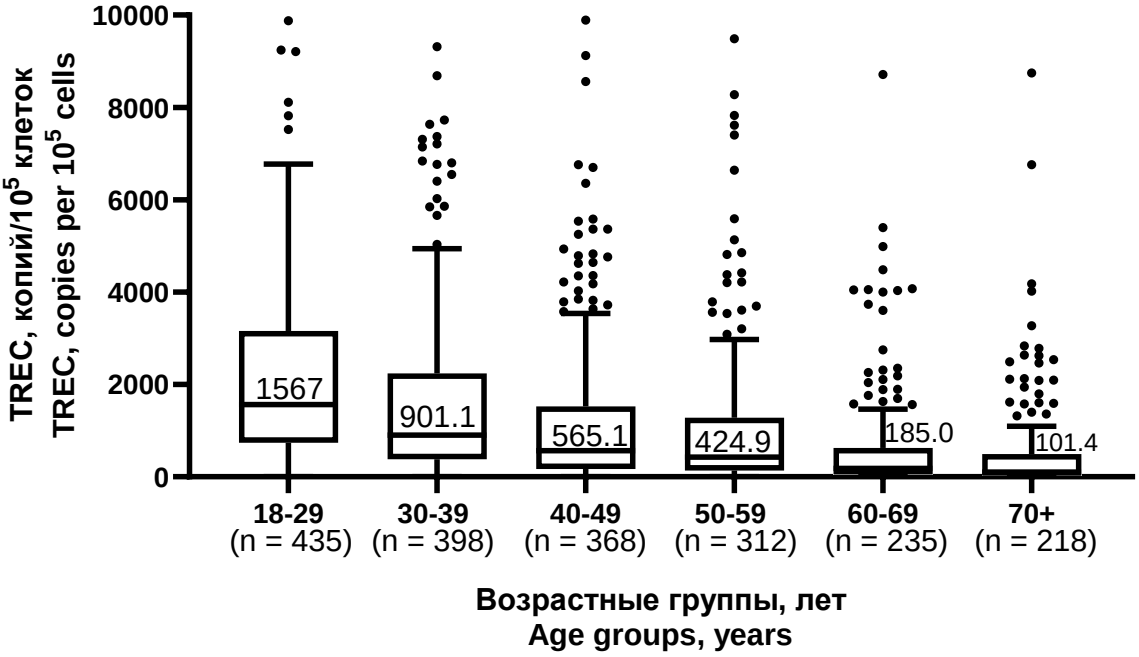
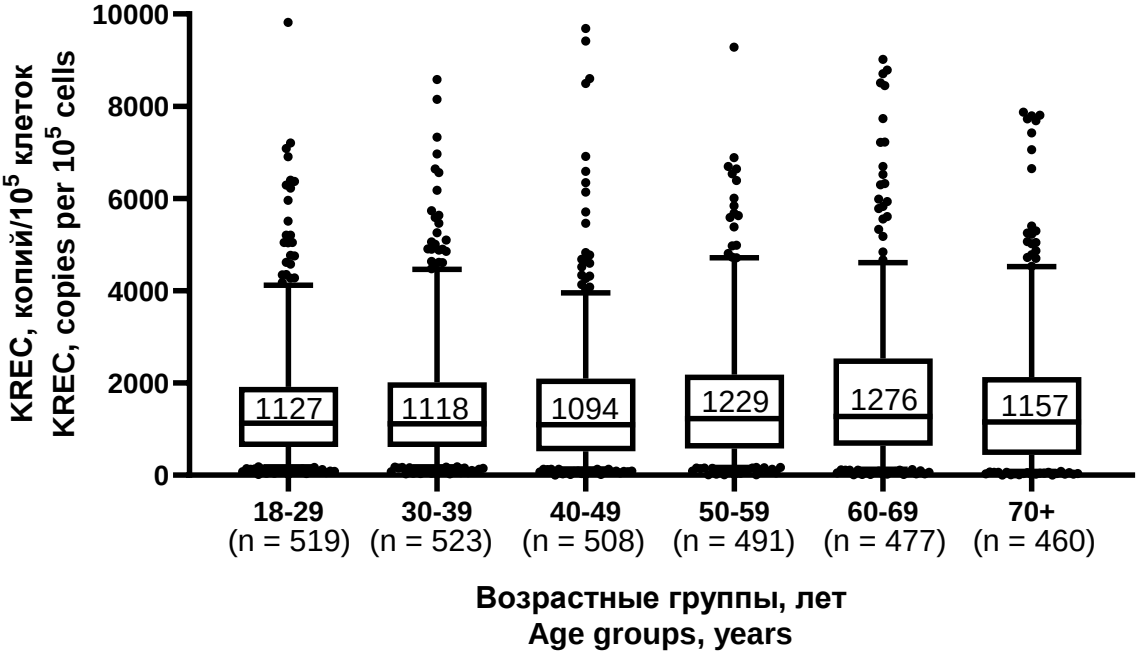


Рисунок 3. Уровни KREC в зависимости от возраста обследуемых в постпандемический период.

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

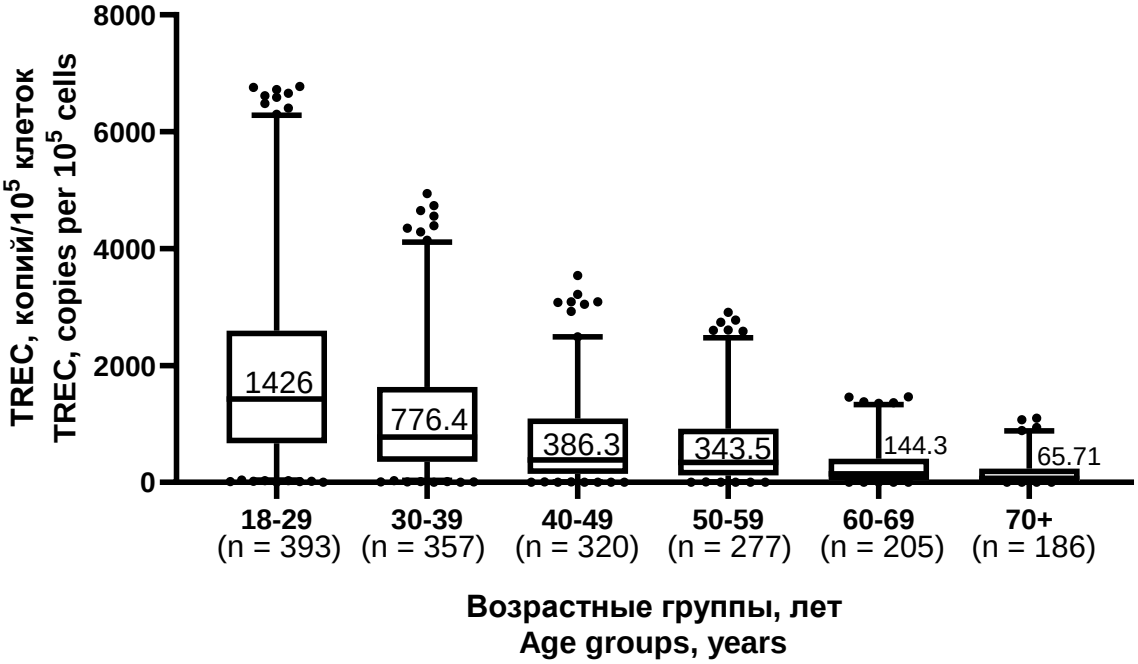


 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-AOI-3280

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).

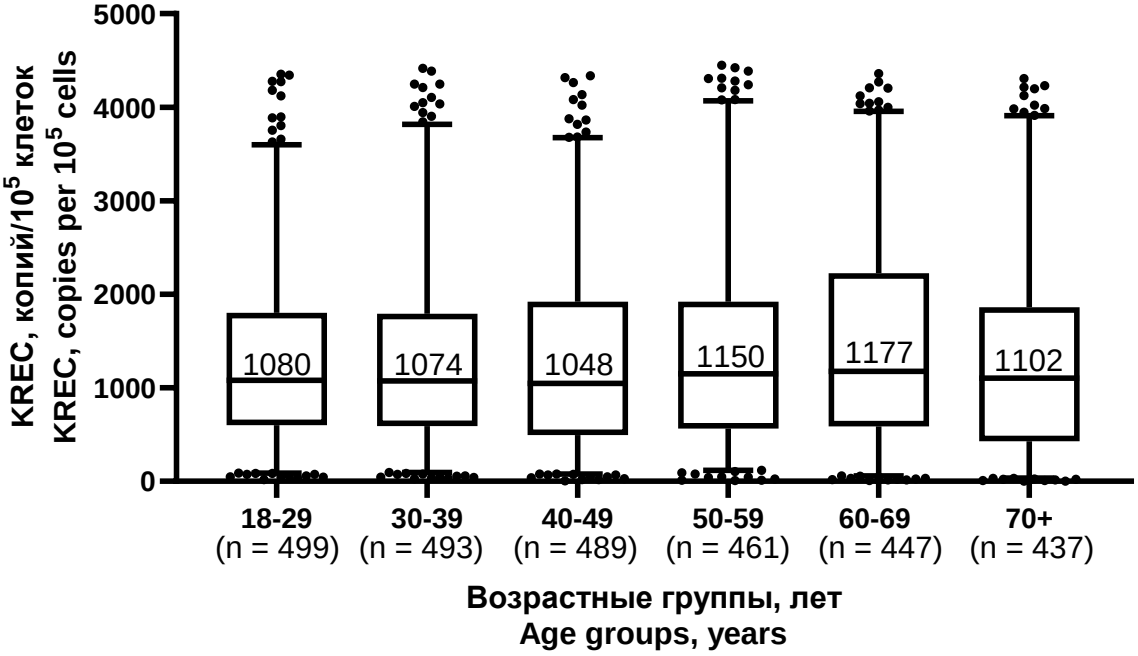


 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-AOI-3280

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).



 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Останкова Юлия Владимировна - к.б.н., заведующая лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия;
адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;
телефон: 8-921-353-81-73;
ORCID: 0000-0003-2270-8897;
e-mail: shenna1@yandex.ru

Ostankova Yulia Vladimirovna - PhD (Biology), Head of the Laboratory of Immunology and Virology HIV, Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Immunology St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
address: 197101, St. Petersburg, st. Mira, 14, St. Petersburg Pasteur Institute;
telephone: 8-921-353-81-73;
ORCID: 0000-0003-2270-8897;
e-mail: shenna1@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Ольховская Алеся Юрьевна – лаборант-исследователь лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID iD: 0000-0002-8200-8094
e-mail: alesja.gorbynova@gmail.com
Olkhovskaya Alesia Yuryevna - laboratory research assistant at the Laboratory of Molecular Immunology St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
ORCID iD: 0000-0002-8200-8094
e-mail: alesja.gorbynova@gmail.com

Сайтгалина Мария Александровна – к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия;

ORCID iD: 0000-0002-7603-3269
e-mail: sajgalinam@mail.ru
Saitgalina Maria Alexandrovna – PhD (Biology), Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
ORCID iD: 0000-0002-7603-3269
e-mail: sajgalinam@mail.ru

Егорова Светлана Александровна - доктор медицинских наук, заместитель директора по инновациям ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID iD: 0000-0002-7589-0234
e-mail: egorova72@mail.ru
Egorova Svetlana Aleksandrovna, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Innovations of the St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
ORCID iD: 0000-0002-7589-0234
e-mail: egorova72@mail.ru

Щемелев Александр Николаевич – к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID iD: 0000-0002-3139-3674
e-mail: tvildorm@gmail.com
Schemelev Alexandr Nikolaevich - PhD (Biology), Junior Researcher, Laboratory of Immunology and Virology HIV Infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
ORCID iD: 0000-0002-3139-3674
e-mail: tvildorm@gmail.com

Дрозд Ирина Викторовна - к.б.н., заведующая Центральной клинико-диагностической лабораторией медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID iD: 0000-0003-1966-7860
e-mail: ckdl@pasteurorg.ru
Drozd Irina Viktorovna - PhD (Biology), Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory of the Medical Center St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
ORCID iD: 0000-0003-1966-7860

e-mail: ckdl@pasteurorg.ru

Жимбаева Оюна Баяровна – заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID iD: 0000-0003-0807-9588
e-mail: damaoyuna@rambler.ru
Zhimbaeva Oyuna Bayarovna – Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics of the Medical Center of the St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
ORCID iD: 0000-0003-0807-9588
e-mail: damaoyuna@rambler.ru

Данилова Екатерина Михайловна – заведующая диспансерно-поликлиническим отделением Медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID iD: 0000-0002-2565-6052
e-mail: pasteur@pasteurorg.ru
Danilova Ekatherine Mikhailovna – Head of the Outpatient Department of the Medical Center of the St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
ORCID iD: 0000-0002-2565-6052
e-mail: pasteur@pasteurorg.ru

Миличкина Анжелика Марсовна – к.м.н., главный врач медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID iD: 0000-0002-9421-7109
e-mail: pasteur@pasteurorg.ru
Milichkina Anzhelika Marsovna, Ph.D. (Medicine), chief physician of the medical center of the St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
ORCID iD: 0000-0002-9421-7109
e-mail: pasteur@pasteurorg.ru

Башкетова Наталия Семёновна – руководитель управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу и Ленинградской области, Санкт-Петербург, Россия;
e-mail: uprav@78rospotrebnadzor.ru

Bashketova Natalia Semenovna - Head of the Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in St. Petersburg and Leningrad Region, St. Petersburg, Russian Federation;
e-mail: uprav@78rospotrebnadzor.ru

Буц Лидия Васильевна – к.м.н., специалист 1-й категории ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID iD: 0000-0002-2631-0256
e-mail: butz@pasteurorg.ru
Buts Lidiya Vasilievna – Ph.D. (Medicine), 1st category specialist at the St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
ORCID iD: 0000-0002-2631-0256
e-mail: butz@pasteurorg.ru

Тотолян Арег Артемович – Академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID iD: 0000-0003-4571-8799
e-mail: totolian@pasteurorg.ru
Totolian Areg Artemovich - Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, MD (Medicine), Professor, Head at the Laboratory of Molecular Immunology, Director of the St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
ORCID iD: 0000-0003-4571-8799
e-mail: totolian@pasteurorg.ru

 10.15789/1563-0625-AOI-3280

Блок 3. Метаданные статьи

АНАЛИЗ РОСТА ДОЛИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗНАЧЕНИЙ УРОВНЕЙ TREC/KREC В ПОСТПАНДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

ANALYSIS OF INCREASING IN THE PROPORTION OF PATHOLOGICAL TREC/KREC LEVELS IN THE POST-PANDEMIC PERIOD

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

АНАЛИЗ ДОЛИ ПАТ. ЗНАЧЕНИЙ TREC/KREC
LOW PATHO-TREC/KREC LEVELS POST-PANDEMIC

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

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

Оригинальные статьи.
Количество страниц текста – 11,
Количество таблиц – 3,
Количество рисунков – 5.
08.08.2025

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
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., Лиознов Д.А., Шарапова М.А., Певцов Д.Э., Тотолян А.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., and Totolian A.A. Plasma Cytokines in Patients with COVID-19 During Acute Phase of the Disease and Following Complete Recovery. Medical Immunology (Russia), 2021, Vol. 23, No. 2, pp. 311-326.	https://doi.org/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. – Введ. 2010-01-01. - М.: Стандарт информ, 2009. – 19 с.	Clinical laboratory technologies. Requirements for the quality of clinical laboratory studies. Part 3. Rules for assessing the clinical information content of laboratory tests. – Introduced 2010-01-01. - M.: Standart inform, 2009. – 19 p.	https://meganorm.ru/Data2/1/4293829/4293829238.pdf

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., Saveliev L.I. Current Theory and Practice of Reference Interval. Laboratory Service, 2019, Vol. 8, No. 2, pp. 36-44.	Doi: 10.17116/labs2019802136
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., Zuikova 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., and Totolian A.A. Alterations in T Cell Immunity Over 6–12 Months Post-COVID-19 Infection in Convalescent Individuals: A Screening Study. Russian Journal of Infection and Immunity, 2024, Vol. 14, No. 4, pp. 756-768.	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. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 808 с.: ил. – DOI: 10.33029/9704-4552-5-IA-2021-1-808. ISBN 978-5-9704-4552-5	Nedospasova S.A., Kuprasha D.V. (eds.). Immunology According to Yarilin: Textbook. Second Edition Revised and Enlarged. Moscow: GEOTAR-Media, 2021, 808 pages.	DOI: 10.33029/9704-4552-5-IA-2021-1-808

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 // Russian Journal of Infection and Immunity. - 2022. - Vol. 12. - N. 3. - P. 409-426.	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. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders, 2024, Vol. 16, No. 2, pp. 51-59.	http://doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-51-59
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 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., and Totolian A. Herd Immunity to Hepatitis A Virus in the Saint Petersburg and Leningrad Region. Medical Immunology (Russia), 2025, Vol. 27, No. 3, pp. 625-642.	https://doi.org/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., Istorik 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.	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	Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Mel'nikova 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-	https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-124-130

	иммунитет к SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в период эпидемии COVID-19. – Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – №3. – С. 124-130.	CoV-2 Among the Population in Saint-Petersburg During the COVID-19 Epidemic. Problems of Particularly Dangerous Infections, 2020, Vol. –, No. 3, pp. 124-130.	
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., Kuznetzova R.N., and Totolian A.A. Determination of Reference Values for TREC and KREC in Circulating Blood of Persons Over 18 Years. Medical Immunology (Russia), 2022, Vol. 24, No. 6, pp. 1227-1236.	https://doi.org/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 А.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., and Totolian A.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.	https://doi.org/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 // Russian Journal of Infection and Immunity. - 2023. - Vol. 13. - N. 5. - P. 873-884.	doi: 10.15789/2220-7619-AOT-16937
14	Сайтгалина М.А., Останкова Ю.В., Любимова Н.Е. и др. // 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 // Russian Journal of Infection and Immunity. - 2022. - Vol. 12. - N. 5. - P. 981-996.	https://doi.org/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.	-	https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9
16	Alijotas-Reig J., Anunciacion-Llunell A., Esteve-Valverde E., Morales-Pérez S.,	-	https://doi.org/10.3390/biomedicines12030581

	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, pp. 581.		
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. The New England journal of medicine, 2021, Vol. 385, No. 16, pp. 1474–1484.	-	https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109072
18	Bowe B., Xie Y., Al-Aly Z. Postacute sequelae of COVID-19 at 2 years. Nature medicine, 2023, Vol. 29, No. 9, pp. 2347–2357.	-	https://doi.org/10.1038/s41591-023-02521-2
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, No. -, pp. 1575-1579.	-	doi: 10.1515/jpem.2004.17.11.1575

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. Clinical and experimental immunology, 2020, Vol. 202, No. 1, pp. 60–71.	-	https://doi.org/10.1111/cei.13484
21	Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nature reviews. Microbiology, 2023, Vol. 21, No. 3, pp. 133–146.	-	https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2
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. Pediatric blood & cancer, 2022, Vol. 69, No. 11, pp. e29919.	-	https://doi.org/10.1002/pbc.29919
23	Files J.K., Boppana S., Perez M.D., Sarkar S., Lowman K.E., Qin K., et al.	-	doi: 10.1172/JCI140491

	Sustained Cellular Immune Dysregulation in Individuals Recovering From SARS-CoV-2 Infection. J Clin Invest, 2021, Vol. 131, No. 1, pp. 140491.		
24	García-Abellán J., Padilla S., Fernández-González M., García J.A., Agulló V., Andreo M., et al. 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.	-	doi: 10.1007/s10875-021-01083-7
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, pp. 105972.	-	https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.105972
26	Gong F., Dai Y., Zheng T., Cheng L., Zhao D., Wang H., et al. Peripheral CD4+ T Cell Subsets and Antibody Response in COVID-19 Convalescent Individuals. J Clin Invest, 2020, Vol. 130, No. 12, pp. 6588–6599.	-	doi: 10.1172/JCI141054

27	Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. J Med Virol, 2021, Vol. 93, No. 1, pp. 250–256.	-	doi: 10.1002/jmv.26232
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. Journal of molecular histology, 2022, Vol. 53, No. 4, pp. 753–762.	-	https://doi.org/10.1007/s10735-022-10088-4
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., Rumyantsev A.G., Kuzovlev A.N., Salnikova L.E. TREC/KREC Levels in Young COVID-19 Patients. Diagnostics (Basel), 2021, Vol. 11, No. 8, pp. 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	-	DOI: 10.3390/ijms26157258

	A.A. T Cell Dynamics in COVID-19, Long COVID and Successful Recovery. International Journal of Molecular Sciences, 2025, Vol. 26, No. 15, pp. 7258.		
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, pp. 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, pp. 2615.	-	https://doi.org/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	-	https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01411

	Circles (KREC) Quantification Assays and Laboratory Reference Intervals in Healthy Individuals of Different Age Groups in Hong Kong. Frontiers in immunology, 2020, Vol. 11, No. -, pp. 1411.		
34	Li M., Guo W., Dong Y., Wang X., Dai D., Liu X., et al. Elevated Exhaustion Levels of NK and CD8+ T Cells as Indicators for Progression and Prognosis of COVID-19 Disease. Front Immunol, 2020, Vol. 11, No. -, pp. 580237.	-	doi: 10.3389/fimmu.2020.580237
35	Malkova A., Kudryavtsev I., Starshinova A., Kudlay D., Zinchenko Y., Glushkova A., et al. Post COVID-19 Syndrome in Patients With Asymptomatic/Mild Form. Pathog Basel Switz, 2021, Vol. 10, No. 11, pp. 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.	-	doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0

37	Middelkamp V., Kekäläinen E. Measuring thymic output across the human lifespan: a critical challenge in laboratory medicine. GeroScience, 2025, Vol. -, No. -, pp. -. (Advance online publication).	-	https://doi.org/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.	-	https://www.infezmed.it/index.php/article?Anno=2021&numero=1&ArticoloDaVisualizzare=Vol_29_1_2021_20
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.	-	doi: 10.1007/s10875-007-9075-1
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.	-	https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1041676

	COVID-19 and thyroid function: what do we know so far? Frontiers in endocrinology, 2022, Vol. 13, No. -, pp. 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, pp. 646.	-	https://doi.org/10.3390/v14030646
42	Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O., Strålin K., Gorin J.-B., Olsson A., et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals With Asymptomatic or Mild COVID-19. Cell, 2020, Vol. 183, No. 1, pp. 158–168.e14.	-	doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017
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. Iranian journal of allergy, asthma, and immunology, 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. Journal of visualized experiments : JoVE, 2014, Vol. 94, No. -, pp. 52184.	-	https://doi.org/10.3791/52184
45	Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., Graham M.S., Penfold R.S., Bowyer R.C., et al. Attributes and Predictors of Long COVID. Nat Med, 2021, Vol. 27, No. 4, pp. 626–631.	-	doi: 10.1038/s41591-021-01292-y
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 medical weekly, 2021, Vol. 151, No. -, pp. w30005.	-	https://doi.org/10.4414/smw.2021.w30005
47	Wiech M., Chroscicki P., Swatler J., Stepnik D., De Biasi S., Hampel M., Brewinska-Olchowik M., Maliszewska A., Sklinda K., Durlik M., Wierzba W.,	-	https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.886431

	Cossarizza A., Piwocka K. Remodeling of T Cell Dynamics During Long COVID Is Dependent on Severity of SARS-CoV-2 Infection. Frontiers in immunology, 2022, Vol. 13, No. -, pp. 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., … Sanz I. Dysregulated Naive B Cells and De Novo Autoreactivity in Severe COVID-19. Nature, 2022, Vol. 611, No. 7934, pp. 139–147.	-	https://doi.org/10.1038/s41586-022-05273-0
49	World Health Organization. Timeline: WHO's COVID-19 response. Retrieved January 2025, from https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline.	-	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	-	https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2023.578143

	myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. Journal of neuroimmunology, 2023, Vol. 382, No. -, pp. 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.	-	doi: 10.14670/HH-18-510.