

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(31)

2024 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован Министерством информации Республики Беларусь, Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.04.24
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 120 экз.
Усл. печ. л. 19,5. Уч.-изд. л. 12,44.
Зак. 379.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), Н.Н. Веякина (к.б.н., отв. секретарь), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (д.м.н., доцент), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Е.Л. Богдан (Минск), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Е.Н. Кроткова (к.м.н., доцент, Минск), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2024

№ 1(31)

2024

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- А.Ю. Захарко, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко, М.Ю. Жандаров, А.Р. Ромбальская**
Гладкомышечные опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом (STUMP): современное состояние проблемы 6
- О.В. Мурашко, А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко**
Этиология и патогенез дисфункции тазового дна (обзор литературы) 16
- Е.С. Тихонова, С.В. Зыблева, В.Н. Мартинков**
Факторы прогрессирования аллергических заболеваний у детей (обзор литературы) 22
- А.А. Чулков, З.А. Дундаров, А.В. Величко, С.Л. Зыблев, Я.Л. Навменова**
Надпочечниковая недостаточность после оперативного лечения новообразований надпочечников: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика 30

Медико-биологические проблемы

- Н.Г. Власова, К.Н. Бuzдалкин, А.Н. Матарас**
Обоснование референтного уровня облучения граждан Республики Беларусь в ситуации существующего облучения, сложившейся после аварии на Чернобыльской АЭС 40
- Д.Б. Куликович**
Сравнительный анализ методических подходов оценки накопленных доз внешнего облучения лиц, проживающих на загрязненной радионуклидами территории в результате аварии на ЧАЭС, за период 1986-1989 гг. 48
- Е.К. Нилова, К.Н. Бuzдалкин, В.Л. Самсонов**
Оценка активности удаленных источников гамма-излучения 55

Reviews and problem articles

- A.Yu. Zaharko, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko, M.Yu. Zhandarov, A.R. Rombalskaya**
Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): current state of the problem 6
- O.V. Murashko, A.S. Podgornaya, A.Y. Zakharko**
Etiology and pathogenesis of pelvic floor dysfunction (literature review) 16
- E.S. Tikhonova, S.V. Zybleva, V.N. Martinkov**
Factors of allergic disease progression in children (literature review) 22
- A.A. Chulkov, Z.A. Dundarov, A.V. Velichko, S.L. Zyblev, Ya.L. Navmenova**
Adrenal insufficiency after surgical treatment of adrenal neoplasms: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention 30

Medical-biological problems

- N.G. Vlasova, K.N. Buzdalkin, A.N. Mataras**
Substantiation of the exposure reference level of Belarus citizens in the situation of existing exposure after the Chernobyl accident 40
- D.B. Kulikovich**
Comparative analysis of methodological approaches to assessing accumulated external exposure doses of persons permanently residing in a contaminated area with radionuclides as a result of the Chernobyl accident for the period 1986-1989 48
- E.K. Nilova, K.N. Buzdalkin, V.L. Samsonov**
Assessment of the activity of remote gamma radiation sources 55

А.В. Рожко, И.В. Веялкин, П.В. Сачек, С.Н. Никонович, В.М. Мицура, С.В. Панкова, О.П. Овчинникова, В.В. Дробышевская

Анализ показателей состояния здоровья населения, проживающего в 21 районе Республики Беларусь, пострадавшем в результате катастрофы на ЧАЭС

61

И.С. Соболевская, Е.С. Пашинская, А.К. Пашинская, И.В. Игнатьева, В.В. Побяржин, С.М. Седловская, С.Л. Соболевский, А.В. Яшкина

Эмбриотоксический эффект экспериментальной темновой депривации

70

Л.Н. Эвентова, А.Н. Матарас, Н.Г. Власова, В.В. Дробышевская, А.Е. Филюстин

Структура рентгенодиагностических исследований и уровни облучения населения Гомельской области за период 2014-2021 гг.

75

Клиническая медицина

Т.М. Астабацян, Д.Б. Нижегородова, В. Григорян, З. Карабекян, М.М. Зафранская

Гуморальные факторы иммунной системы детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах Республики Армения

81

В.И. Бронский, С.В. Толканец, К.В. Бронская, Е.Н. Гаврилюк

Постковидный синдром с позиции экологической психиатрии

88

А.В. Величко, Ю.И. Ярец, А.В. Рожко, З.А. Дундаров

Алгоритм топической диагностики патологии паращитовидных желез с использованием конфокальной лазерной микроскопии

95

Д.Б. Нижегородова, Г.И. Иванчик, Н.А. Морозова, А.М. Старостин, Ж.В. Колядич, М.М. Зафранская

Цитокиновое микроокружение слизистых оболочек в условиях иммунопатологии

104

A.V. Rozhko, I.V. Vejalik, P.V. Sachek, S.N. Nikonovich, V.M. Mitsura, S.V. Pankova, O.P. Ovchinnikova, V.V. Drobyshevskaya

Analysis of some health indicators of the population living in 21 districts of the Republic of Belarus affected by the Chernobyl disaster

I.S. Sobolevskaya, E.S. Pashinskaya, A.K. Pashinskaya, I.V. Ignateva, V.V. Pobyarzhin, S.M. Sedlovskaya, S.L. Sobolevsky, A.V. Yashkina

Embryotoxic effect of experimental dark deprivation

L.N. Eventova, A.N. Mataras, N.G. Vlasova, V.V. Drobyshevskaya, A.E. Filyustin

Structure of X-ray diagnostic studies and levels of exposure to the population of the Gomel region for the period of 2014-2021

Clinical medicine

T.M. Astabatsyan, D.B. Nizheharodava, V. Grigoryan, Z. Karabekyan, M.M. Zafranskaya

Humoral factors of immunity in children living in ecologically unfavorable regions in the Republic of Armenia

V.I. Bronsky, S.V. Tolkanets, K.V. Bronskaya, E.N. Gavrilyuk

Post-COVID syndrome from the perspective of environmental psychiatry

A.V. Velichko, Y.I. Yarets, A.V. Rozhko, Z.A. Dundarov

Algorithm for topical diagnosis of parathyroid gland pathology using confocal laser microscopy

D.B. Nizheharodava, H.I. Ivanchyk, N.A. Marozava, A.M. Starastsin, J.V. Kolyadich, M.M. Zafranskaya

Cytokine microenvironment of mucous membranes in immunopathology

Е.А. Полякова, И.Е. Гурьянова, С.О. Шарпова, И.С. Сакович, М.Г. Шитикова, А.Н. Купчинская, Т.В. Володашчик, Ю.В. Тимохова, Н.В. Агеев, С.Н. Алешкевич, Ю.С. Жаранкова, А.В. Солнцева, М.В. Белевцев

Диагностическая информативность определения продуктов реаранжировок ДНК Т- и В-клеточного рецептора TREC/KREC при общей вариабельной иммунной недостаточности

112

И.Г. Савастеева, Ю.И. Ярец, К.В. Бронская, Ю.С. Кандера

Сахарный диабет 2 типа и ассоциированные с ним метаболические нарушения, распространенность среди трудоспособного населения

118

Н.Д. Пузан, В.Н. Беляковский, И.А. Чешик, И. В. Михайлов

Структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина пациентов с раком тела матки, проходивших дистанционную гамма-терапию

124

Обмен опытом

Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Н.И. Ковзик, Д.А. Близин

Экстрamedулярные поражения при плазмоклеточных пролиферациях. Клинический случай

132

З.М. Нагорнова, А.В. Селезнев, В.Е. Корелина, А.В. Куроедов, И.Р. Газизова, Ю.И. Рожко, И.А. Булах

Обзор средств растительного происхождения в альтернативном гипотензивном и нейропротекторном лечении глаукомы

136

А.А. Рожко, И.Р. Газизова

Совокупность структурных, функциональных офтальмологических и лучевых методов диагностики для дифференциации глаукомы низкого давления: клинический случай

149

E.A. Polyakova, I.E. Guryanova, S.O. Sharapova, I.S. Sakovich, M.G. Shitikova, A.N. Kupchinskaya, T.P. Volodashchik, Y.V. Tsimokhava, N. Aheyev, S.N. Aleshkevich, Yu.S. Zharankova, A.V. Solntsava, M.V. Belevtsev

Diagnostic significance of determining products of DNA rearrangements of the T-and-B cell receptor TREC/KREC in common variable immunodeficiency

I.G. Savasteeva, Yu.I. Yarets, K.V. Bronskaya, Yu.S. Kandzera

Type 2 diabetes mellitus and associated metabolic disorders, prevalence within the working-age population

N.D. Puzan, V.N. Belyakovskiy, I.A. Cheshik, I.V. Mihailov

Structural-functional state of serum albumin of uterine body cancer patients undergoing remote gamma therapy

Experience exchange

Zh. M. Kozich, V.N. Martinkov, N.I. Kovzik, D.A. Blizin

Extramedullary lesions in plasma cell proliferations. Clinical case

Z.M. Nagornova, A.V. Seleznev, V.E. Korolina, A.V. Kuroyedov, I.R. Gazizova, Yu.I. Razhko, I.A. Bulakh

Review of herbal remedies in alternative antihypertensive and neuroprotective treatment of glaucoma

A.A. Rozhko, I.R. Gazizova

Combination of structural and functional ophthalmological and radiological methods for differentiating normal-tension glaucoma: clinical case

УДК [615-097-008:575.116.12]:57.083
DOI:10.58708/2074-2088.2024-1(31)-112-117

Е.А. Полякова^{1,2}, И.Е. Гурьянова¹,
С.О. Шарапова¹, И.С. Сакович¹,
М.Г. Шитикова^{1,2}, А.Н. Купчинская¹,
Т.В. Володащик¹, Ю.В. Тимохова¹,
Н.В. Агеев¹, С.Н. Алешкевич¹,
Ю.С. Жаранкова¹, А.В. Солнцева^{1,2},
М.В. Белевцев^{1,2}

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОДУКТОВ РЕАРАНЖИРОВОК ДНК Т- И В-КЛЕТОЧНОГО РЕЦЕПТОРА TREC/KREC ПРИ ОБЩЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии», д. Боровляны, Беларусь;

²ГУО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) представляет собой группу заболеваний, которые относятся к врожденным ошибкам иммунитета и характеризуются нарушением выработки защитных антител. Причиной является дефект Т- и В-клеточных звеньев иммунитета, приводящих к нарушению способности вырабатывать специфические антитела после вакцинации и инфекций со значительным снижением иммуноглобулинов. Лабораторные методы диагностики ОВИН, как правило, включают: метод проточной цитофлюориметрии с определением субпопуляции лимфоцитов и иммуноферментный анализ для определения уровней иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и титра антител, однако эти методы не дают достаточной информации о неогенезе лимфоцитов. Наше исследование направлено на получение информации о возможности использования простого и эффективного метода определения продуктов V(D)J рекомбинации рецепторов Т- и В-лимфоцитов (TREC/KREC) при ОВИН. Данный метод позволяет оценить функциональное состояние иммунной системы ввиду того, что количество TREC и KREC в периферической крови можно рассматривать как оценку продукции тимуса и костного мозга. В исследование были включены 12 пациентов с диагнозом ОВИН в возрасте 11,2 (7,8; 15,0) лет. У 2 пациентов из выборки ОВИН детерминирована поломками в генах NFκB1, NFκB2. У 10 пациентов с ОВИН генетический дефект не был идентифицирован, диагноз был установлен на основании клинико-лабораторных данных. Для оценки диагностической значимости анализируемого метода был использован ROC-анализ с последующим расчетом диагностической чувствительности и специфичности для каждого показателя. Полученные нами данные позволяют утверждать, что количественное определение TREC/KREC позволяет с высокой диагностической чувствительностью и специфичностью использовать данный метод на этапах диагностики ОВИН.

Ключевые слова: TREC, KREC, общая переменная иммунная недостаточность, диагностическая значимость

Введение

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) включает в себя группу гетерогенных заболеваний, характеризующихся дефицитом продукции антител. ОВИН является наиболее распространен-

ным типом врожденных ошибок иммунитета – первичного иммунодефицита, с частотой встречаемости 1:25 000 человек [1].

Данная патология характеризуется сочетанием гипогаммаглобулинемии, нарушения выработки специфических антител,

уязвимости к инфекциям и множества сопутствующих заболеваний. Для пациентов с ОВИН характерно снижение уровней изотип-переключенных В-клеток памяти ввиду нарушенного постантигенного развития В-лимфоцитов, увеличение незрелых В-лимфоцитов, нарушение переключения классов иммуноглобулинов. Патогномичным признаком является сочетание сниженных уровней IgG, IgA и/или IgM, сниженный поствакцинальный ответ с низким титром антител и предрасположенность к бактериальным инфекциям. В то время как одни пациенты с ОВИН страдают лишь только от сино-пульмональных инфекций, другие страдают от серьезных неинфекционных осложнений, таких как аутоиммунные и онкологические заболевания [2]. Среди аутоиммунных нарушений могут наблюдаться аутоиммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системное гранулематозное воспаление и др. У 10% пациентов встречается карцинома желудка или лимфома [3].

Как правило манифестация заболевания приходится на возраст от 20 до 40 лет, но данная патология может быть обнаружена как у детей, так и у пожилых людей. По этой причине фенотип заболевания является гетерогенным и сложным.

Генетические дефекты, приводящие к фенотипу ОВИН с аутосомно-рецессивным типом наследования, включают мутации индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOS), CD19, CD81, CD20, CD21, однако большинство генетических механизмов, ведущих к ОВИН, до сих пор неясны [4]. Мутации в субъединице p50 ядерного фактора (NF)-каппа-B1 (NF-kB1 и NF-kB2) наследуются как аутосомно-доминантный признак. Манифестация ОВИН, связанной с поломкой в данных генах, приходится на возраст до 10 лет [5-8].

До сих пор для диагностики ОВИН используют метод проточной цитофлуориметрии с определением субпопуляции лимфоцитов и иммуноферментный анализ для определения уровней иммуноглобулинов

(IgG, IgA, IgM) и титра антител, однако эти методы не дают достаточной информации о неогенезе лимфоцитов. Кроме того, все эти методы требуют цельной периферической крови и быстрой обработки образцов.

Существует современный и перспективный метод, основанный на определении содержания Т-клеточных рецепторных циркуляризованных элементов ДНК (TREC – от англ. «T-cell receptor excision circles») и каппа-делетирующих рекомбинационных циркуляризованных элементов ДНК (KREC – от англ. «kappa-deleting recombination excision circles»), которые являются суррогатными маркерами наивных Т- и В-лимфоцитов [9-11]. TREC представляют собой внехромосомные кольцевые продукты перестройки генов Т-клеточных рецепторов (TCR), которые формируются при созревании Т-лимфоцитов в тимусе.

Кольцевые фрагменты TREC образуются в два раза негативных тимоцитах (timoциты DN4) на стадии перестройки α -цепи TCR при рекомбинации элементов δ Rec и ψ Ja с последующей делецией локуса TCR δ . TREC обнаруживаются в тимоцитах и наивных Т-лимфоцитах. Фактически TREC являются маркером нормальной продукции наивных Т-лимфоцитов в тимусе. KREC образуется по сходному механизму на стадии дифференцировки пре- В-клеток и V(D)J-рекомбинации генов легкой цепи иммуноглобулина (IgK). Таким образом, количество TREC и KREC в крови характеризует уровень дифференцировки Т- и В-клеток в центральных органах иммунной системы, а также отражает неогенез Т- и В-лимфоцитов [11, 12].

Цель: Оценить диагностическую ценность количественного определения кольцевых фрагментов ДНК Т- и В-клеточного рецептора TREC и KREC в периферической крови для диагностики общей вариабельной иммунной недостаточности.

Материал и методы исследования

Объектом исследования послужили образцы периферической крови 12 пациентов с установленным клиническим диагнозом

зом – общая вариабельная иммунная недостаточность в возрасте 11,2 (7,8; 15,0) лет. У 2 пациентов из выборки ОВИН детерминирована поломками в генах NFκB1 (n=1), NFκB2 (n=1). У 10 пациентов с ОВИН генетический дефект не был идентифицирован, диагноз был установлен на основании клинико-лабораторных данных.

В качестве контрольной группы для сравнения показателей TREC и KREC в исследование было включено 30 здоровых детей в возрасте 11,0 (6,8-14,8) лет.

Материалом для исследования послужили образцы геномной ДНК пациентов и детей контрольной группы исследования.

Определение уровней TREC и KREC проводили посредством мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» с использованием амплификатора Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США). В качестве гена внутреннего контроля использовали ген альбумин (ALB). Данные анализировали с помощью программного обеспечения Real-time PCR Data Analysis (Bio-Rad, США). Конечный объем реакционной смеси составлял 25 мкл и включал: 12,5 мкл 2-кратного ПЦР-премикса Art Mix (АртБиоТех, Беларусь), 6 мкл воды и 1,25 мкл смеси праймеров с концентрацией 6 пмоль для прямого и обратного праймеров и 4 пмоль для флуоресцентной пробы (FAM, HEX, ROX) (Прайметех, Беларусь).

Стандартные кривые для точного количественного определения TREC, KREC и гена внутреннего контроля (альбумина) были получены путем построения калибровочной кривой из последовательно разведенных калибраторов от 105 до 102 копий в 5 мкл содержащих область соединения TREC/KREC и соответствующую область контрольного гена. Реакцию осуществляли в двух повторах. Данные анализировали с использованием Real_time PCR Data Analysis (Bio-Rad, США).

Количество копий TREC и KREC рассчитывали и выражали в виде копий на 1 000 000 лейкоцитов следующим образом:

Количество копий TREC, KREC на 1 млн. лейкоцитов периферической крови

рассчитывали по формуле: $[1000000 \times \text{среднее SQ TREC (KREC)}/\text{среднее SQ ALB}/2]$.

Статистический анализ проводили с использованием программы «GraphPad Prism 6.0». Оценку соответствия вида распределения количественных показателей в выборке закону нормального распределения выполняли при помощи критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от характера распределения результаты представлены в виде: среднее значение ± стандартная ошибка среднего, медианы (2,5%; 97,5%). Для количественных переменных, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали непараметрические методы представления количественных данных в виде медианы. Различия между группами определяли с использованием критерия Манна-Уитни с уровнем статистической значимости при $p < 0,05$. Для оценки диагностической значимости исследуемых показателей использовали метод построения ROC-кривых с определением площадей под кривыми (AUC) с расчетом диагностической чувствительности и специфичности для каждого показателя.

Результаты исследования

Нами был определен диапазон нормальных значений TREC и KREC в контрольной группе здоровых детей (таблица 1).

У исследуемой группы пациентов с ОВИН в 10/12 случаев были отмечены низкие уровни TREC с медианой значений 2007 копий на 1 млн лейкоцитов периферической крови. У 2/12 пациентов TREC были снижены более, чем на 60% от нижней границы нормы. При анализе количества KREC установлено, что у 8/12 пациентов уровни KREC были снижены относительно нижней границы таковых показателей в контрольной группе. Медиана значений KREC составила 1542 копии 1 млн лейкоцитов периферической крови. У 3/8 пациентов KREC не детектировались. Таким образом было установлено, что количество TREC у пациентов с ОВИН значимо снижено в сравнении с контрольной группой ($U=6$; $p < 0,0001$). Так же статистически

Таблица 1 – Диапазон нормальных значений TREC и KREC у здоровых детей разных возрастных групп

Возраст, годы (количество детей)	Количество TREC на 1 млн. лейкоцитов	Количество KREC на 1 млн. лейкоцитов
7-15 лет (n=30)	13000,0 (3300,6-56000,8)	4300,0 (1799,2-9400,4)

Примечание: Данные представлены в виде медианы (2,5%; 9,75%).

значимо низкие показатели по количеству KREC были выявлены в сравнении с контрольной группой ($U=16$; $p<0,0001$).

Аналогичным образом в исследовании группы авторов продемонстрировано, что количество наивных Т-лимфоцитов значительно снижено у пациентов с ОВИН. Данные исследования показали, что подгруппа пациентов с клинически диагностированным ОВИН имеет дефицит Т-лимфоцитов ввиду изменения Т-клеточного компартамента, причиной которого является нарушение выработки тимусом Т-лимфоцитов, что приводит к истощению Т-клеток и нарушению иммунной регуляции. Хотя основной причиной ОВИН являются нарушения, связанные с функцией В лимфоцитов, обширные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что аномалии Т-лимфоцитов можно наблюдать у значительной части пациентов [13, 14]. Соответственно, у некоторых пациентов с ОВИН возникают осложнения, которые могут быть связаны с дефицитом Т-клеток, включая оппортунистические инфекции, аутоиммунные заболевания и злокачественные

новообразования [15].

Фундаментальными показателями точности диагностики являются чувствительность и специфичность теста или используемого метода. Анализ чувствительности и специфичности показателей TREC и KREC проводили с учетом построения характеристических ROC-кривых и определения площади под кривой AUC.

С TREC посредством ROC-анализа составила $0,986\pm 0,0012$ с 95% ДИ ($0,9612-1,011$) ($p<0,0001$) с диагностической чувствительностью 91,6%, при которой показатель диагностической специфичности составил 97,23% (рисунок 1-А). По результатам ROC-анализа площадь по кривой AUC KREC составила $0,946\pm 0,042$ с 95% ДИ ($0,8639-1,029$) ($p<0,0001$). Определение KREC с показателями диагностической чувствительности и специфичности 91,6% и 94,0% соответственно (рисунок 1-Б).

Для практического использования в клинической лабораторной диагностике оптимальным является соотношение чувствительности метода (80% и более) с высокой специфичностью (80% и более). В совокуп-

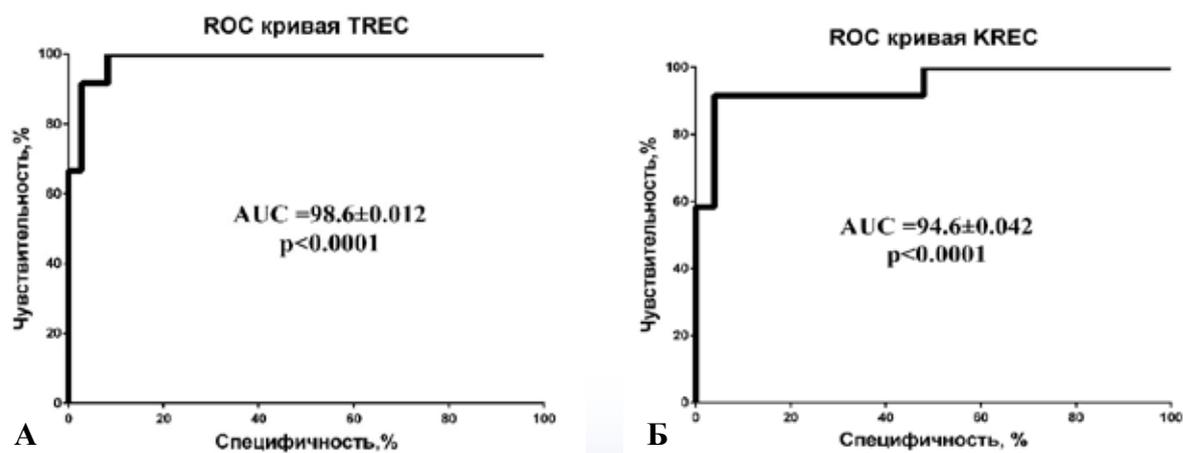


Рисунок 1 – ROC кривые для TREC и KREC у пациентов с ОВИН. Площадь под кривой AU

ности полученные результаты демонстрируют, что определение количества копий TREC/KREC позволяет использовать данный метод на этапах диагностики ОВИН.

Заключение

В своем исследовании мы установили, что при общей вариабельной иммунной недостаточности определяется значимо низкое количество копий продуктов рекомбинации рецепторов Т- и В-лимфоцитов (TREC и KREC). Определена высокая диагностическая значимость данного метода, что дает основание утверждать то, что количественное определение TREC/KREC позволяет с высокой диагностической чувствительностью и специфичностью использовать данный метод на этапах диагностики ОВИН.

Библиографический список

1. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data [Electronic resource] / I. Oodnoletkova [et al.] // Orphanet J Rare Dis. – 2018. – Vol. 13, № 1.
2. Comparison of pulmonary diseases in common variable immunodeficiency and X-linked Agammaglobulinaemia / A. Aghamohammadi [et al.] // Respirology – 2010. – Vol. 15, №2. – P.289-295.
3. Correlation between common variable immunodeficiency clinical phenotypes and parental consanguinity in children and adults / A. Aghamohammadi [et al.] // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2010. – Vol. 20, № 5. – P. 372-379.
4. Genetic Diagnosis Using Whole Exome Sequencing in Common Variable Immunodeficiency [Electronic resource] / P. Maffucci [et al.] // Front Immunol. – 2016. – Vol. 20, №7.
5. Haploinsufficiency of the NF- κ B1 Subunit p50 in Common Variable Immunodeficiency / M. Fliegau [et al.] //

Am J Hum Genet. – 2015. – Vol. 97, № 3. – P. 389-403.

6. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? / D.J Bogaert [et al.] // J Med Genet. – 2016. – Vol. 53, № 9. – P. 575-590.

7. Chapel, H. Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID) – Diagnoses of Exclusion, Especially Combined Immune Defects / H. Chapel // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2016. – Vol. 4, № 6. – P. 1158-1159.

8. Common variable immunodeficiency (CVID) in a family: an autosomal dominant mode of inheritance / T. Nijenhuis [et al.] // Neth J Med. – 2001. Vol. 59, № 3. – P.134-139.

9. Expanding TREC and KREC Utility in Primary Immunodeficiency Diseases Diagnosis [Electronic resource] / I. Korsunskiy [et al.] // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11.

10. Метод количественного определения кольцевых молекул ДНК Т- и В-клеточного рецептора, TREC и KREC, в периферической крови с использованием ПЦР в реальном времени / М.В. Стеганцева [и др.] // Евразийский онкологический журнал. – 2017. – Т. 5. – С. 449-456.

11. PID comes full circle: Applications of V(D) J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders [Electronic resource] / M.C. van Zelm [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2011. – Vol. 2.

12. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion / M.C. van Zelm [et al.] // Journal of Experimental Medicine. – 2007. – Vol. 204. – P.645-655.

13. Wong, G.K. T-cell abnormalities in common variable immunodeficiency: the hidden defect / G.K. Wong, A.P. Huissoon // Journal of Clinical Pathology. – 2016. – P. 672-676.

14. Combined decrease of defined B and T cell subsets in a group of common variable immunodeficiency patients / D. Moratto [et al.] // Clin Immunol. – 2006. – Vol. 12, № 2. – P. 203-214.

15. Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin κ -deleting recombination excision circles / C. Kamae [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology – 2013. – Vol. 131, № 5. – P. 1437-1440.

**E.A. Polyakova, I.E. Guryanova, S.O. Sharapova, I.S. Sakovich, M.G. Shitikova,
A.N. Kupchinskaya, T.P. Volodashchik, Y.V. Tsimokhava, N. Aheyev, S.N. Aleshkevich,
Yu.S. Zharankova, A.V. Solntsava, M.V. Belevtsev**

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF DETERMINING PRODUCTS OF DNA REARRANGMENTS OF THE T-AND-B CELL RECEPTOR TREC/KREC IN COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY

Common variable immunodeficiency (CVID) is a group of diseases that are inborn errors of the immune system and are characterized by impaired production of protective antibodies. The reason is a defect in the T- and B-cells, leading to impaired ability to produce specific

antibodies after vaccination and infections with a significant decrease in immunoglobulins. Laboratory methods for diagnosing CVID usually include: flow cytometry and enzyme-linked immunosorbent assay to determine the levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) and antibody titer, however, these methods do not provide sufficient information about the neogenesis of lymphocytes. Our study is aimed at obtaining information about the possibility of using a simple and effective method for determining T- and B-lymphocyte receptor recombination products (TREC/KREC) in CVID. This method allows you to evaluate the neogenesis of T and B lymphocytes. The study included 12 patients diagnosed with CVID at the age of 11,2 (7,8; 15,0) years. In 2 patients CVID was determined by defects in the NFkB1 and NFkB2 genes. In 10 patients with CVID, the genetic defect was not identified; the diagnosis was established on the basis of clinical and laboratory data. To assess the diagnostic significance of the analyzed method, ROC analysis was used, followed by calculation of diagnostic sensitivity and specificity for each indicator. Our data allows us to assert that the quantitative determination of TREC/KREC allows using this method with high diagnostic sensitivity and specificity at the stages of diagnosing CVID.

Key words: *TREC, KREC, common variable immunodeficiency, diagnostic significance*

Поступила 15.03.24