



Обзорная статья

УДК 616-037-053.36:57.083.3:371.71

DOI: 10.37482/2687-1491-Z258

Роль неонатального скрининга на иммунодефицитные состояния в оценке состояния здоровья детей (обзор)

Гюзьяль Шамилевна Гафиятуллина* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7656-2101>

Галина Борисовна Евдокимова* ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9139-8488>

Олеся Зиновьевна Пузикова** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2868-0664>

Ольга Викторовна Галущенко* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8837-8806>

*Ростовский государственный медицинский университет
(Ростов-на-Дону, Россия)

**Центральная городская больница им. Н.А. Семашко
(Ростов-на-Дону, Россия)

Аннотация. Ранний период развития организма, характеризующийся быстрым ростом органов и тканей, крайне важен для здоровья человека. Изучение врожденных ошибок иммунитета (ВОИ), которые могут быть связаны с повышенной восприимчивостью к инфекциям, аутоиммунитету, лимфопролиферации и злокачественным новообразованиям, привело к созданию программы расширенного скрининга новорожденных на ВОИ путем количественной оценки кругов эксцизии рецепторов Т-клеток (TREC) и кругов эксцизии делеции-рекомбинации каппа (KREC). Цель работы – анализ научных публикаций, посвященных использованию определения уровней TREC и KREC в рамках неонатального скрининга для оценки состояния здоровья детей. Поиск осуществлялся в открытых базах данных PubMed, Google Scholar, SpringerLink и eLIBRARY.RU. В выборку включены 53 работы за период с 2016 по 2024 год, посвященные исследованию показателей TREC и KREC у детей. Установлено, что многие авторы обнаруживали изменения показателей иммунологического неонатального скрининга у детей с недоношенностью, а также с различными инфекционными, соматическими, аутоиммунными и генетическими патологиями. Данные отклонения в иммунной системе могут являться фактором, осложняющим течение основного заболевания и снижающим эффективность его лечения, а также увеличивать риски формирования сопутствующей патологии. Таким образом, тестирование на первичные иммунодефициты методом количественной оценки TREC и KREC в сухих пятнах крови новорожденных позволяет не только формировать группы риска по развитию ВОИ, но и дать более углубленную оценку состояния здоровья.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, врожденный иммунитет, иммунодефицитные состояния, TREC, KREC, новорожденные, дети

© Гафиятуллина Г.Ш., Евдокимова Г.Б., Пузикова О.З., Галущенко О.В., 2025

Ответственный за переписку: Олеся Зиновьевна Пузикова, адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; e-mail: olepuzikova@yandex.ru

Для цитирования: Роль неонатального скрининга на иммунодефицитные состояния в оценке состояния здоровья детей (обзор) / Г. Ш. Гафиятуллина, Г. Б. Евдокимова, О. З. Пузикова, О. В. Галущенко // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 3. – С. 350-362. – DOI 10.37482/2687-1491-Z258.

Review article

Role of Newborn Screening for Immunodeficiency in Assessing the Health Status of Children (Review)

Gyuzyal Sh. Gafiyatullina* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7656-2101>

Galina B. Evdokimova* ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9139-8488>

Olesya Z. Puzikova** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2868-0664>

Olga V. Galushchenko* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8837-8806>

*Rostov State Medical University
(Rostov-on-Don, Russia)

**Semashko Central City Hospital
(Rostov-on-Don, Russia)

Abstract. The early period of the development of the human body, characterized by a rapid growth of organs and tissues, plays an extremely important role in health. Researchers have been studying innate errors of immunity (IEI) that may be associated with increased susceptibility to infections, autoimmunity, lymphoproliferation and malignancies. As a result, advanced newborn screening for IEI was introduced, involving quantifying T-cell receptor excision circles (TREC) and kappa-deleting recombination excision circles (KREC). This paper aimed to analyse scientific publications on the possible use of TREC/KREC quantification in newborn screening in order to assess the health status of children. The following open databases were searched: PubMed, Google Scholar, SpringerLink and eLIBRARY.RU. The sample included 53 papers studying TREC and KREC parameters in children published between 2016 and 2024. Many authors recorded changes in the parameters of immunological newborn screening among premature infants and those with various infectious, somatic, autoimmune and genetic diseases. These abnormalities in the immune system may be a factor complicating the course of the main condition and the effectiveness of its treatment as well as increase the risk of concomitant pathology. Thus, testing for primary immunodeficiency by quantifying TREC and KREC in the dry blood spots of newborns allows us to not only determine risk groups for IEI, but also carry out a comprehensive health assessment.

Keywords: newborn screening, innate immunity, immunodeficiency, TREC, KREC, newborns, children

For citation: Gafiyatullina G.Sh., Evdokimova G.B., Puzikova O.Z., Galushchenko O.V. Role of Newborn Screening for Immunodeficiency in Assessing the Health Status of Children (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 3, pp. 350–362. DOI: 10.37482/2687-1491-Z258

Corresponding author: Olesya Puzikova, address: per. Nakhichevanskiy 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia; e-mail: olepuzikova@yandex.ru

Проблемы сбережения народа России, сохранения и укрепления здоровья населения напрямую связаны с укреплением национальной безопасности и дальнейшим развитием государства. Неонатальный скрининг как одно из самых важных направлений профилактической медицины позволяет выявлять новорожденных с наследственными болезнями на ранних, бессимптомных стадиях заболевания и оказывать им своевременную медицинскую помощь. С 2023 года благодаря внедрению программ расширенного скрининга новорожденных (РСН) в России стала доступнее ранняя диагностика различных типов первичных иммунодефицитов на основе количественной оценки кругов эксцизии рецепторов Т-клеток (TREC) и кругов эксцизии рецепторов каппа (KREC) в сухих пятнах крови [1].

Целью данного обзора является систематический анализ научных публикаций, посвященных использованию определения уровней TREC и KREC в рамках неонатального скрининга для оценки состояния здоровья детей.

На ранних этапах онтогенеза, характеризующихся ускоренным ростом и дифференцировкой органов и тканей, закладываются основы здоровья ребенка и его последующего развития. Вместе с тем неблагоприятные факторы, такие как инфекционные заболевания, гипоксия или токсическое воздействие, могут оказать негативное влияние на формирование здорового организма [2, 3].

Фетальный гемопоэз характеризуется пространственной специфичностью, локализуясь в различных участках развивающегося организма. Данный процесс тесно коррелирует с анатомическими преобразованиями эмбриона, играя ключевую роль в его морфогенезе. На первом этапе кроветворения, известном как примитивный гемопоэз, из желточного мешка генерируются эритроидные предшественники [4]. Второй этап дает начало происходящим из желточного мешка лимфомиелоидным и эритромиелоидным предшественникам, которые мигрируют в печень плода. Данный орган становится основным местом кроветворения

[5, 6]. Переход от печеночного к костномозговому кроветворению происходит у человека между 14-й и 26-й неделями гестации, и к концу этого периода иммунная система уже почти полностью развита [7]. Впоследствии она претерпевает дальнейшее созревание и к концу III триместра приобретает необходимые функциональные свойства [8]. На заключительном этапе развития, охватывающем период от рождения до 5 лет, незрелая иммунная система приобретает способность к иммунологической памяти, что позволяет ей обеспечивать более быстрый и эффективный ответ на воздействие патогенов.

К наследственным нарушениям, которые возникают из-за мутаций в генах, отвечающих за функционирование иммунной системы, относят так называемые врожденные ошибки иммунитета (ВОИ). Такие генетические сбои способны приводить к разнообразным последствиям, среди которых повышенная восприимчивость к инфекциям, развитие аутоиммунных заболеваний, неконтролируемое размножение иммунных клеток и даже возникновение онкологических заболеваний [9]. На сегодняшний день выявлено свыше 450 различных первичных иммунодефицитов, затрагивающих около 1 % населения [10].

Своевременная диагностика и лечение ВОИ могут предотвратить серьезные, а порой и летальные осложнения, связанные с инфекциями или аутоиммунными процессами. Это послужило стимулом для внедрения РСН на ВОИ. Главной задачей такого скрининга является раннее обнаружение излечимых и тяжелых форм первичных иммунодефицитов, характеризующихся крайне низкими уровнями Т- и В-клеток, с целью сокращения заболеваемости и смертности [11, 12]. Для этого проводится количественная оценка TREC и KREC [13, 14].

TREC – это небольшие кольцевые молекулы ДНК, являющиеся побочным продуктом рекомбинации рецепторов в наивных Т-клетках. Образование TREC происходит на заключительной стадии развития тимоцитов и служит

точным маркером функциональной активности тимуса. При тяжелом комбинированном иммунодефиците и других лимфопениях, связанных с дефицитом Т-клеток, данные молекулы либо присутствуют в значительно пониженном количестве, либо отсутствуют [15].

KREC представляют собой молекулярные маркеры, вырабатываемые В-лимфоцитами в процессе рекомбинации гена каппа-иммуноглобулина. Первоначально они применялись для обследования пациентов с первичным иммунодефицитом, связанным с недостатком антител, а также для мониторинга восстановления В-клеточного звена после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [16]. Позднее благодаря внедрению скрининговых программ диагностика первичного иммунодефицита на основании количественной оценки KREC получила широкое распространение [17].

Таким образом, в процессе развития Т- и В-лимфоциты проходят последовательные этапы созревания, которые сопровождаются запрограммированными изменениями в расположении генов. В результате клетки приобретают зрелую форму [18]. Отсутствие или низкие уровни TREC и KREC свидетельствуют о нарушениях лимфопоэза и являются важным диагностическим критерием первичного иммунодефицита [19].

Использование количественных методов анализа TREC и KREC предоставляет возможность ранней диагностики иммунодефицитных состояний, которые сложнее обнаружить при помощи традиционных (качественных и полуколичественных) методов [20]. Нарушения в генах, ответственных за развитие Т-лимфоцитов, могут приводить к иммунным дефектам. Примерами подобных нарушений являются такие хромосомные синдромы, как атаксия-телеангиэктазия, синдром Холла–Хиттнера и др. [21]. Кроме того, некоторые хромосомные аномалии (например, трисомия 21, синдром Якобсена и др.) способны негативно влиять на формирование Т-клеток. Различные врожденные пороки, такие как де-

фекты сердца, аномалии развития желудочно-кишечного тракта и др., могут сопровождаться вторичной лимфопенией [20, 22].

Исследования показали, что нарушения в созревании Т- и В-клеток могут возникать не только вследствие генетических патологий. Так, в ходе анализа уровней TREC и KREC у детей с отягощенным соматическим анамнезом (прооперированных по поводу врожденных пороков сердца, имевших частые респираторные заболевания) было установлено статистически значимое снижение средних показателей TREC и KREC по сравнению с группой здоровых детей [23].

Заболевания раннего неонатального периода в основном связаны с нарушениями, возникшими во время внутриутробного развития или родов. Хроническая гипоксия плода обуславливает неполноценное развитие вилочковой железы, что влечет за собой ее функциональную несостоятельность к моменту рождения [24]. Исследования выявили связь между перинатальной гипоксией и развитием у новорожденных комбинированных нарушений нервной и иммунной систем [25]. Такие дети в ранний неонатальный период чаще подвержены различным бактериальным и вирусным инфекциям. Многочисленные неблагоприятные факторы, воздействующие на плод со стороны матери (например, гестозы, хронические инфекции), могут определять повышенную заболеваемость детей на первом году жизни вследствие ослабления формирования их иммунной системы [26].

Изучение уровней TREC и KREC показало, что в крови недоношенных младенцев уровни TREC были значительно ниже нормы. Это свидетельствует об уменьшении активности Т-лимфоцитов при снижении гестационного возраста вследствие функциональной незрелости иммунитета [27].

В случае осложненного монохориального многоплодия (беременности двойней с одной плацентой) наблюдаются отчетливые изменения иммунного статуса плодов. После перенесенного фето-фетального трансфузионного

синдрома отмечается снижение уровня TREC [27]. И наоборот, селективное ограничение внутриутробного роста одного из плодов связано с повышением концентрации KREC [27]. Кроме того, была установлена обратная корреляция между инфекциями мочевыводящих путей матери во время беременности и уровнем KREC у монохориальных близнецов [27]. Эти данные подчеркивают связь между осложнениями беременности и специфическими изменениями в иммунном профиле развивающихся плодов.

В ходе проспективного когортного исследования была проведена количественная оценка TREC и KREC у детей раннего и дошкольного возраста, страдающих туберкулезной инфекцией. Полученные данные позволяют рассматривать уровень TREC в качестве индивидуально-го предиктора риска прогрессирования данного заболевания у этой возрастной группы [28].

Исследование новорожденных с врожденными пороками сердца показало статистически значимое снижение уровней TREC и KREC по сравнению со здоровыми детьми. Была выявлена корреляция между низким уровнем TREC, лимфопенией и развитием инфекционных осложнений у данной категории пациентов [29]. Таким образом, меньшее количество копий TREC и KREC при неонатальном скрининге может служить маркером повышенного риска инфицирования у новорожденных с врожденными пороками сердца. Это открывает возможности для ранней верификации таких пациентов и проведения профилактической терапии [29].

Исследование TREC и KREC у новорожденных с синдромом Дауна, независимо от их гестационного возраста, выявило существенное снижение уровней TREC и KREC, сопоставимое с таковым у недоношенных младенцев [30].

При количественной оценке уровней TREC и KREC в периферической крови недоношенных новорожденных было выявлено статистически достоверное снижение уровня TREC у детей, страдающих респираторным дистресс-синдромом (РДС), по сравнению с детьми без проявлений РДС [31]. Данный факт позволяет предположить, что определение концентрации

указанных маркеров может иметь практическую ценность для оценки функционального состояния иммунной системы у недоношенных детей с РДС [31].

Анализ маркеров Т- и В-клеточного неогенеза продемонстрировал высокую диагностическую ценность в ходе исследования восстановления иммунной функции у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [32]. Он показал свою эффективность как для лиц с врожденными дефектами иммунной системы, так и для пациентов с онкогематологическими заболеваниями в посттрансплантационном периоде [32].

Нарушение центральной толерантности в процессе формирования иммунной системы может привести к развитию аутоиммунных заболеваний. Предполагается, что снижение тимического выхода (продукции зрелых Т-клеток) и нарушение контроля толерантности В-клеток играют роль в развитии ювенильного идиопатического артрита [33]. Для выяснения этого вопроса изучались уровни TREC и KREC, которые служат маркерами зрелости Т- и В-клеток при рождении, у пациентов с ранним началом этого заболевания. Однако достоверного снижения данных показателей не выявлено [34].

Исследования обнаружили сильную обратную корреляцию между уровнем TREC и возрастом [35]. При этом данная тенденция более выражена у детей, чем у взрослых [36]. Максимальные уровни TREC и KREC наблюдались у младенцев первого года жизни, что, вероятно, связано с активным развитием тимуса в этот период онтогенеза [37]. С возрастом уровень TREC снижается, предположительно вследствие инволюции тимуса [38]. В то время как концентрация TREC демонстрирует стабильное снижение у взрослых, уровень KREC остается относительно неизменным. Это свидетельствует о непрерывном процессе неогенеза В-клеток на протяжении всей жизни человека [39]. Быстрое снижение содержания как TREC, так и KREC у детей подчеркивает необходимость определения возрастных референтных

интервалов для диагностики первичных иммунодефицитов, поскольку большинство таких пациентов выявляется именно в детском возрасте [40].

Обнаружены также половые различия показателей TREC. Так, уровень TREC у новорожденных и подростков женского пола был выше, чем у представителей аналогичных групп мужского пола [41, 42]. При этом наблюдалось существенное превышение уровня KREC у девочек по сравнению с мальчиками после 9–12 лет [43]. Данный факт указывает на более медленное снижение уровня KREC у лиц женского пола в препубертатном периоде, что может быть связано с ключевой ролью половых гормонов в иммунных процессах. Многочисленные исследования подтверждают наличие выраженного полового диморфизма в иммунном ответе у людей. В частности, женщины демонстрируют более низкие показатели инфицирования различными бактериальными, вирусными и паразитарными патогенами по сравнению с мужчинами и при этом повышенную склонность к аутоиммунным заболеваниям [44, 45].

Российские ученые обращают особое внимание на состояние здоровья новорожденных, у которых уровни TREC и KREC превышают пороговое значение скринингового анализа (≥ 100 копий на 10^5 клеток для обоих показателей), но остаются ниже референсных значений (< 450 и < 250 копий на 10^5 клеток соответственно) [20, 46]. Такие дети, относимые к группе условно здоровых, вероятно, могут иметь повышенный риск развития иммунодефицитных состояний [20, 46].

При ретроспективном анализе взаимосвязи результатов обследования новорожденных и возникших в грудном и раннем возрасте заболеваний была выявлена корреляция между количественными показателями TREC и KREC и тремя группами патологических состояний: синдромом внезапной смерти, рецидивирующими заболеваниями бронхолегочной системы и аллергической патологией [47]. Полученные данные свидетельствуют о потенциальной прогностической значимости определения уровней TREC и KREC в

рамках иммунологического скрининга для оценки состояния здоровья детей.

Вторичная иммунная недостаточность представляет собой нарушение функционирования иммунной системы, возникающее вследствие сбоев в процессе ее развития под влиянием различных неблагоприятных воздействий. Это расстройство, не обусловленное генетическими факторами, возникает при нормальном функционировании иммунной системы и может проявиться любой период жизни [20, 48]. Приобретенный иммунодефицит может развиваться в результате недоедания, метаболических нарушений, некоторых вирусных и бактериальных инфекций, злокачественных новообразований, тяжелых травм и воздействия неблагоприятных условий окружающей среды [49].

Падение уровней TREC и KREC ниже возрастной нормы может указывать на наличие приобретенных или стертых форм первичного и вторичного иммунодефицита в любом возрасте. Так, иммунологические изменения, вызванные вирусами, способствуют возникновению вторичных инфекционных процессов в краткосрочной, а также развитию аутоиммунных и воспалительных нарушений в среднесрочной и долгосрочной перспективе. Целый ряд микроорганизмов, таких как вирус кори, цитомегаловирус (из-за изменения функции Т-клеток) и вирус Эпштейна–Барр (из-за истощения В-клеток), вовлечен в транзиторную иммуносупрессию [50]. Оценка уровней молекул TREC и KREC в периферической крови может использоваться для выявления нарушений в функционировании Т- и В-клеточного звеньев иммунитета у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека [51].

Нередко пониженные уровни TREC и KREC диагностируются у пациентов с переменными иммунодефицитами и детей, страдающих частыми инфекционными заболеваниями. Восстановление количества TREC и KREC служит показателем эффективности нормализации функции иммунной системы после указанных выше состояний [15].

Было обнаружено, что на уровни TREC и KREC у недоношенных детей не оказывают существенного влияния такие факторы, как возраст матери, наличие или отсутствие репродуктивных потерь в анамнезе, угроза прерывания беременности, способ родоразрешения и тип беременности (одиночная или многоплодная) [52]. Показано статистически значимое влияние на уровень TREC таких материнских факторов, как наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей, медицинских аборт, врожденных пороков почек [53].

Таким образом, методы количественной оценки TREC и KREC, используемые для выявления первичных иммунодефицитов в рас-

ширенном неонатальном скрининге, позволяют диагностировать не только грубые нарушения в работе иммунной системы, но и более мягкие отклонения, связанные с воздействием анте-/интранатальных неблагоприятных факторов, наличием сопутствующих соматических или неврологических заболеваний. Данный подход не только способствует определению групп детей, подверженных риску развития первичных иммунодефицитов, но и позволяет провести более точную оценку состояния их здоровья. Это дает возможность разработать эффективные стратегии реабилитации, направленные на минимизацию заболеваемости и риска инвалидности у данной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. Неонатальный скрининг: нац. рук. / под ред. С.И. Куцева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 359 с.
2. Hofsink N., Groenink L., Plösch T. The Fetal Programming Effect of Maternal Immune Activation (MIA) on the Offspring's Immune System // *Semin. Immunopathol.* 2024. Vol. 46, № 5. Art. № 14. <https://doi.org/10.1007/s00281-024-01023-8>
3. Mandy M., Nyirenda M. Developmental Origins of Health and Disease: The Relevance to Developing Nations // *Int. Health.* 2018. Vol. 10, № 2. P. 66–70. <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihy006>
4. Simeoni U., Armengaud J.-B., Siddeek B., Tolsa J.-F. Perinatal Origins of Adult Disease // *Neonatology.* 2018. Vol. 113, № 4. P. 393–399. <https://doi.org/10.1159/000487618>
5. Mack R., Zhang L., Breslin S.J., Zhang J. The Fetal-to-Adult Hematopoietic Stem Cell Transition and Its Role in Childhood Hematopoietic Malignancies // *Stem Cell Rev. Rep.* 2021. Vol. 17, № 6. P. 2059–2080. <https://doi.org/10.1007/s12015-021-10230-x>
6. Tseng N.A., Beaudin A.E. The Impact of Prenatal Inflammation on Hematopoietic Development // *Curr. Opin. Hematol.* 2023. Vol. 30, № 4. P. 130–136. <https://doi.org/10.1097/moh.0000000000000770>
7. Soares-da-Silva F., Peixoto M., Cumano A., Pinto-do-Ó P. Crosstalk Between the Hepatic and Hematopoietic Systems During Embryonic Development // *Front. Cell Dev. Biol.* 2020. Vol. 8. Art. № 612. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00612>
8. Robinson M., Carter K.W., Pennell C.E., Jacoby P., Moore H.C., Zubrick S.R., Burgner D. Maternal Prenatal Stress Exposure and Sex-Specific Risk of Severe Infection in Offspring // *PLoS One.* 2021. Vol. 16, № 1. Art. № 0245747. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245747>
9. Hossain Z., Reza A.H.M.M., Qasem W.A., Friel J.K., Omri A. Development of the Immune System in the Human Embryo // *Pediatr. Res.* 2022. Vol. 92, № 4. P. 951–955. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-01940-0>
10. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Franco J.L., Holland S.M., Klein C., Morio T., Ochs H.D., Oksenhendler E., Picard C., Puck J., Torgerson T.R., Casanova J.-L., Sullivan K.E. Human Inborn Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee // *J. Clin. Immunol.* 2020. Vol. 40, № 1. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>

11. Quinn J., Modell V., Orange J.S., Modell F. Growth in Diagnosis and Treatment of Primary Immunodeficiency Within the Global Jeffrey Modell Centers Network // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2022. Vol. 18, № 1. Art. № 19. <https://doi.org/10.1186/s13223-022-00662-6>
12. El-Sayed Z.A., Radwan N. Newborn Screening for Primary Immunodeficiencies: The Gaps, Challenges, and Outlook for Developing Countries // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 10. Art. № 2987. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02987>
13. Щербина А.Ю., Мухина А.А., Румянцев А.Г. Врожденные дефекты иммунитета как модель для изучения патологии человека // *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского.* 2023. Т. 102, № 2. С. 8–10. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-2-8-10>
14. Deal C., Coffey K., Chong H. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency // *OBM Genetics.* 2023. Vol. 7, № 3. Art. № 190. <http://dx.doi.org/10.21926/obm.genet.2303190>
15. Сайтсалина М.А., Останкова Ю.В., Любимова Н.Е., Семенов А.В., Кузнецова Р.Н., Тоголян А.А. Модифицированный метод количественного определения уровней TREC и KREC в периферической крови у больных с иммунодефицитными состояниями // *Инфекция и иммунитет.* 2022. Т. 12, № 5. С. 981–996. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-MMF-2039>
16. Ипполитова Л.И., Иванцова Е.Н., Кудлай Д.А., Паничев К.В., Кокорева С.П. TREC и KREC у новорожденных разного гестационного возраста // *Молекуляр. медицина.* 2023. Т. 21, № 3. С. 65–72. <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-03-09>
17. Shinwari K., Bolkov M., Tuzankina I.A., Chereshev V.A. Newborn Screening Through TREC, TREC/KREC System for Primary Immunodeficiency with Limitation of TREC/KREC. Comprehensive Review // *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* 2021. Vol. 20, № 2. P. 132–149. <https://doi.org/10.2174/1871523019999200730171600>
18. Chong-Neto H.J., Radwan N., Condino-Neto A., Rosário Filho N.A., Ortega-Martell J.A., El-Sayed Z.A. Newborn Screening for Inborn Errors of Immunity: The Status Worldwide // *World Allergy Organ. J.* 2024. Vol. 17, № 6. Art. № 100920. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100920>
19. Serana F., Chiarini M., Zanotti C., Sottini A., Bertoli D., Bosio A., Caimi L., Imberti L. Use of V(D)J Recombination Excision Circles to Identify T- and B-Cell Defects and to Monitor the Treatment in Primary and Acquired Immunodeficiencies // *J. Transl. Med.* 2013. Vol. 11. Art. №119. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-119>
20. Продеус А.П., Одинаева Н.Д., Воронин С.В., Захарова И.Н., Тузанкина И.А., Володин Н.Н., Жданов К.В., Пампура А.Н., Садыкова Д.И., Кондратьева Е.И., Корсунский А.А., Дегтярева Е.А., Савостьянов К.В., Трусова С.А., Лобенская А.Ю., Никонова Е.С., Лебедева А.С., Лошкова Е.В., Денисова В.Д., Румянцев А.Г. Методические рекомендации по маршрутизации, мониторингу и тактике ведения иммунокомпрометированных детей групп риска и пациентов с врожденными ошибками иммунитета // *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского.* 2024. Т. 103, № 6. С. 218–245. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-6-218-245>
21. Vogel B.H., Bonagura V., Weinberg G.A., Ballow M., Isabelle J., DiAntonio L., Parker A., Young A., Cunningham-Rundles C., Fong C.-T., Celestin J., Lehman H., Rubinstein A., Siegel S., Weiner L., Saavedra-Matiz C., Kay D.M., Caggana M. Newborn Screening for SCID in New York State: Experience from the First Two Years // *J. Clin. Immunol.* 2014. Vol. 34, № 3. P. 289–303. <https://doi.org/10.1007/s10875-014-0006-7>
22. King J.R., Hammarström L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice // *J. Clin. Immunol.* 2018. Vol. 38, № 1. P. 56–66. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0455-x>
23. Ровда Ю.И., Ведерникова А.В., Шабалдин А.В., Филипенко М.Л., Сеницкая А.А., Халивопуло И.К., Гришачева Е.О., Отставнов Г.А., Шкитин Я.В., Миняйлова Н.Н., Хоботкова Т.С., Дадонов В.В. Сравнительный анализ уровней концентрации TREC и KREC у детей медико-биологического риска (ЧБД – часто болеющие дети, оперированные дети по поводу врожденного порока сердца с сочетанной тимэктомией, дети – без таковой) и условно здоровых // *Мед. иммунология.* 2024. Т. 26, № 5. С. 993–1000. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CAO-16914>
24. Шапошникова Н.Ф., Давыдова А.Н., Маркелов В.В., Юрченко О.А. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия как фактор перинатального риска соматической патологии у детей // *Вестн. Волгр. гос. мед. ун-та.* 2020. № 1(73). С. 129–132. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1\(73\)-129-132](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1(73)-129-132)
25. Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Захарова С.Ю., Шамова К.П., Бычкова С.В. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета недоношенных детей с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* 2017. Т. 62, № 3. С. 59–65. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-3-59-65>

26. Киреева О.В., Емельянич Е.Ю., Салмина А.Б. Особенности адаптации новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией, в раннем неонатальном периоде // Сиб. мед. обозрение. 2019. № 6(120). С. 24–31. <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-6-24-31>
27. Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Чумарная Т.В., Черемохин Д.А., Болков М.А., Соловьева О.Э. Анализ уровней TREC и KREC у недоношенных новорожденных с учетом гестационного возраста, хориальности, специфических осложнений антенатального периода и наличия инфекционно-воспалительных заболеваний в раннем неонатальном периоде // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 12, № 2. С. 29–43. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-2-29-43>
28. Смердин С.В., Плеханова М.А., Калинина О.А., Луданный Р.И., Лазебный С.В., Филиппов П.Н., Казаков А.В., Кудлай Д.А., Пахлавонина А.Д. TREC – персонализированный предиктор риска туберкулеза у детей раннего и дошкольного возраста // Тихоокеан. мед. журн. 2022. № 4(90). С. 54–57. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-4-54-57>
29. Барычева Л.Ю., Бачиева Л.И., Пучков А.А., Селезнева Ю.Г., Козьмова Н.А. Показатели TREC и KREC у пациентов с врожденными пороками сердца. Данные неонатального скрининга // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2024. № 3(78). С. 42–53. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-42-53>
30. Szczawińska-Popłonyk A., Popłonyk N., Awdi K. Down Syndrome in Children: A Primary Immunodeficiency with Immune Dysregulation // Children (Basel). 2024. Vol. 11, № 10. Art. № 1251. <https://doi.org/10.3390/children11101251>
31. Полякова Е.А., Гурьянова И.Е., Стёганцева М.В., Берестень С.А., Старовойтова А.С., Луцкович Д.В., Белевцев М.В. Оценка количества копий TREC и KREC у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом // FORCIPE. 2022. Т. 5, № S2. С. 411–412.
32. Полякова Е.А., Шман Т.В., Гурьянова М.Е., Игнатович А.С., Казак В.И., Любушкин А.В., Белевцев М.В. Оценка диагностической значимости определения маркеров неогенеза Т- и В-лимфоцитов (TREC/KREC) после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2023. № 1. С. 37–42. <https://doi.org/10.14427/jipai.2023.1.37>
33. Morbach H., Richl P., Faber C., Singh S.K., Girschick H.J. The Kappa Immunoglobulin Light Chain Repertoire of Peripheral Blood B Cells in Patients with Juvenile Rheumatoid Arthritis // Mol. Immunol. 2008. Vol. 45, № 14. P. 3840–3846. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.05.011>
34. Gudmundsdottir J.A., Thorgeirsdottir S., Lundbäck V., Göngrich C., Rosário Filho N.A., Kindgren E., Rydenman K., Ludviksson B.R., Bjarnadottir H., Runarsdottir S., Nilsson S., Zetterström R.H., Ekwall O., Lindgren S. Normal Neonatal TREC and KREC Levels in Early Onset Juvenile Idiopathic Arthritis // Clin. Immunol. 2023. Vol. 249. Art. № 109277. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2023.109277>
35. Janeczko-Czarnecka M., Rybka B., Ryczan-Krawczyk R., Kałwak K., Ussowicz M. Thymic Activity in Immune Recovery After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children // Cent. Eur. J. Immunol. 2020. Vol. 45, № 2. P. 151–159. <https://doi.org/10.5114/ceji.2019.89843>
36. Kwok J.S.Y., Cheung S.K.F., Ho J.C.Y., Tang I.W.H., Chu P.W.K., Leung E.Y.S., Lee P.P.W., Cheuk D.K.L., Lee V., Ip P., Lau Y.L. Establishing Simultaneous T Cell Receptor Excision Circles (TREC) and K-Deleting Recombination Excision Circles (KREC) Quantification Assays and Laboratory Reference Intervals in Healthy Individuals of Different Age Groups in Hong Kong // Front. Immunol. 2020. Vol. 11. Art. № 1411. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01411>
37. Барычева Л.Ю., Бачиева Л.И., Козьмова Н.А., Хачирова Л.С., Кузнецова В.В. Профили TREC и KREC у пациентов с врожденными дефектами иммунитета // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2024. Т. 69, № 6. С. 51–58. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-6-51-58>
38. Lynch H.E., Goldberg G.L., Chidgey A., Van den Brink M.R.M., Boyd R., Sempowski G.D. Thymic Involution and Immune Reconstitution // Trends Immunol. 2009. Vol. 30, № 7. P. 366–373. <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.04.003>
39. Shakerian L., Pourpak Z., Shamlou S., Domsgen E., Kazemnejad A., Dalili H., Nourizadeh M. Determining Laboratory Reference Values of TREC and KREC in Different Age Groups of Iranian Healthy Individuals // Iran J. Allergy Asthma Immunol. 2019. Vol. 18, № 2. P. 143–152. <http://dx.doi.org/10.18502/ijaai.v18i2.917>
40. McCusker C., Upton J., Warrington R. Primary Immunodeficiency // Allergy Asthma Clin. Immunol. 2018. Vol. 14, suppl. 2. Art. № 61. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0290-5>
41. Pido-Lopez J., Imami N., Aspinall R. Both Age and Gender Affect Thymic Output: More Recent Thymic Migrants in Females Than Males as They Age // Clin. Exp. Immunol. 2001. Vol. 125, № 3. P. 409–413. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2001.01640.x>

42. Rechavi E., Lev A., Simon A.J., Stauber T., Daas S., Saraf-Levy T., Broides A., Nahum A., Marcus N., Hanna S., Stepensky P., Toker O., Dalal I., Etzioni A., Almashanu S., Somech R. First Year of Israeli Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency – Clinical Achievements and Insights // *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. Art. № 1448. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01448>
43. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex Differences in Immune Responses // *Nat. Rev. Immunol.* 2016. Vol. 16, № 10. P. 626–638. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
44. Shepherd R., Cheung A.S., Pang K., Saffery R., Novakovic B. Sexual Dimorphism in Innate Immunity: The Role of Sex Hormones and Epigenetics // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 11. Art. № 604000. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604000>
45. Пузикова О.З., Гафиятуллина Г.Ш., Московкина А.В., Амамчян А.Э., Кравченко Л.В. Роль иммунной системы в патогенезе формирования поликистозных яичников при синдроме гиперандрогении // *Патогенез.* 2024. Т. 22, № 3. С. 28–36.
46. Попова Л.Ю., Алеманова Г.Д., Чайникова И.Н., Кудлай Д.А., Злодеева Е.А., Альбакасова А.А. Селективный скрининг иммунных нарушений у новорожденных и детей раннего возраста // *Молекуляр. медицина.* 2023. Т. 21, № 2. С. 39–45. <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-02-06>
47. Пенкина Н.И., Ермолаева Н.Н., Кудлай Д.А., Продеус А.П. Ретроспективная диагностика иммунорегуляторных нарушений у детей, требующих диспансерного наблюдения // *Врач.* 2023. Т. 34, № 5. С. 88–93. <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-05-16>
48. Лусс Л.В. Вторичные иммунодефицитные состояния у детей. Взгляд клинициста к назначению иммуномодулирующей терапии // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2018. № 4(55). С. 4–18.
49. Tuano K.S., Seth N., Chinen J. Secondary Immunodeficiencies: An Overview // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2021. Vol. 127, № 6. P. 617–626. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.08.413>
50. Barreto I.C.D.P., Barreto B.A.P., Cavalcante E.G.D.N., Condino Neto A. Immunological Deficiencies: More Frequent Than They Seem to Be // *J. Pediatr. (Rio J.).* 2021. Vol. 97, suppl. 1. P. S49–S58. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.10.009>
51. Останкова Ю.В., Сайтгалина М.А., Арсентьева Н.А., Тоголян А.А. Оценка уровней TREC/KREC у ВИЧ-инфицированных лиц // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2024. Т. 16, № 2. С. 51–59. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-51-59>
52. Полякова Е.А., Берестень С.А., Стеганцева М.В., Гурьянова И.Е., Луцкович Д.В., Белевцев М.В. Оценка влияния перинатальных и интранатальных факторов на количество копий TREC/KREC у недоношенных новорожденных // *Мед.-биол. проблемы жизнедеятельности.* 2021. № 2(26). С. 121–127.
53. Волкова Е.Н., Инполитова Л.И. Динамика уровней Т-рецепторных и каппа-делеционных рекомбинационных эксцизионных колец как показателей состоятельности иммунной системы у новорожденных различного гестационного возраста: влияние материнских факторов // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2024. Т. 12, № 3. С. 14–22. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-3-14-22>

References

1. Kutsev S.I. (ed.). *Neonatal'nyy skrining* [Neonatal Screening]. Moscow, 2023. 359 p.
2. Hofsink N., Groenink L., Plösch T. The Fetal Programming Effect of Maternal Immune Activation (MIA) on the Offspring's Immune System. *Semin. Immunopathol.*, 2024, vol. 46, no. 5. Art. no. 14. <https://doi.org/10.1007/s00281-024-01023-8>
3. Mandy M., Nyirenda M. Developmental Origins of Health and Disease: The Relevance to Developing Nations. *Int. Health*, 2018, vol. 10, no. 2, pp. 66–70. <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihy006>
4. Simeoni U., Armengaud J.-B., Siddeek B., Tolsa J.-F. Perinatal Origins of Adult Disease. *Neonatology*, 2018, vol. 113, no. 4, pp. 393–399. <https://doi.org/10.1159/000487618>
5. Mack R., Zhang L., Breslin S.J., Zhang J. The Fetal-to-Adult Hematopoietic Stem Cell Transition and Its Role in Childhood Hematopoietic Malignancies. *Stem Cell Rev. Rep.*, 2021, vol. 17, no. 6, pp. 2059–2080. <https://doi.org/10.1007/s12015-021-10230-x>
6. Tseng N.A., Beaudin A.E. The Impact of Prenatal Inflammation on Hematopoietic Development. *Curr. Opin. Hematol.*, 2023, vol. 30, no. 4, pp. 130–136. <https://doi.org/10.1097/moh.0000000000000770>
7. Soares-da-Silva F., Peixoto M., Cumano A., Pinto-do-Ó P. Crosstalk Between the Hepatic and Hematopoietic Systems During Embryonic Development. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2020, vol. 8. Art. no. 612. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00612>

8. Robinson M., Carter K.W., Pennell C.E., Jacoby P., Moore H.C., Zubrick S.R., Burgner D. Maternal Prenatal Stress Exposure and Sex-Specific Risk of Severe Infection in Offspring. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 1. Art. no. e0245747. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245747>
9. Hossain Z., Reza A.H.M.M., Qasem W.A., Friel J.K., Omri A. Development of the Immune System in the Human Embryo. *Pediatr. Res.*, 2022, vol. 92, no. 4, pp. 951–955. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-01940-0>
10. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Franco J.L., Holland S.M., Klein C., Morio T., Ochs H.D., Oksenhendler E., Picard C., Puck J., Torgerson T.R., Casanova J.-L., Sullivan K.E. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J. Clin. Immunol.*, 2020, vol. 40, no. 1, pp. 24–64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
11. Quinn J., Modell V., Orange J.S., Modell F. Growth in Diagnosis and Treatment of Primary Immunodeficiency Within the Global Jeffrey Modell Centers Network. *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, 2022, vol. 18, no. 1. Art. no. 19. <https://doi.org/10.1186/s13223-022-00662-6>
12. El-Sayed Z.A., Radwan N. Newborn Screening for Primary Immunodeficiencies: The Gaps, Challenges, and Outlook for Developing Countries. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 10. Art. no. 2987. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02987>
13. Shcherbina A.Yu., Mukhina A.A., Rummyantsev A.G. Congenital Immunity Defects as a Human Pathology Studying Pattern. *Pediatr. n.a. G.N. Speransky*, 2023, vol. 102, no. 2, pp. 8–10 (in Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-2-8-10>
14. Deal C., Coffey K., Chong H. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *OBM Genetics*, 2023, vol. 7, no. 3. Art. no. 190. <http://dx.doi.org/10.21926/obm.genet.2303190>
15. Saitgalina M.A., Ostankova Yu.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. *Russ. J. Infect. Immun.*, 2022, vol. 12, no. 5, pp. 981–996 (in Russ.). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-MMF-2039>
16. Ippolitova L.I., Ivantsova E.N., Kudlay D.A., Panichev K.V., Kokoreva S.P. TREC i KREC u novorozhdennykh raznogo gestatsionnogo vozrasta [TREC and KREC in Newborns of Different Gestational Age]. *Molekulyarnaya meditsina*, 2023, vol. 21, no. 3, pp. 65–72. <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-03-09>
17. Shinwari K., Bolkov M., Tuzankina I.A., Chereshev V.A. Newborn Screening Through TREC, TREC/KREC System for Primary Immunodeficiency with Limitation of TREC/KREC. Comprehensive Review. *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.*, 2021, vol. 20, no. 2, pp. 132–149. <https://doi.org/10.2174/1871523019999200730171600>
18. Chong-Neto H.J., Radwan N., Condino-Neto A., Rosário Filho N.A., Ortega-Martell J.A., El-Sayed Z.A. Newborn Screening for Inborn Errors of Immunity: The Status Worldwide. *World Allergy Organ. J.*, 2024, vol. 17, no. 6. Art. no. 100920. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100920>
19. Serana F., Chiarini M., Zanotti C., Sottini A., Bertoli D., Bosio A., Caimi L., Imberti L. Use of V(D)J Recombination Excision Circles to Identify T- and B-Cell Defects and to Monitor the Treatment in Primary and Acquired Immunodeficiencies. *J. Transl. Med.*, 2013, vol. 11. Art. no. 119. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-119>
20. Prodeus A.P., Odinaeva N.D., Voronin S.V., Zakharova I.N., Tuzankina I.A., Volodin N.N., Zhdanov K.V., Pampura A.N., Sadykova D.I., Kondratyeva E.I., Korsunskiy A.A., Degtyareva E.A., Savostyanov K.V., Trusova S.A., Lobenskaya A.Yu., Nikonova Ye.S., Lebedeva A.S., Loshkova E.V., Denisova V.D., Rummyantsev A.G. Guidelines for Routing, Monitoring and Management Tactics of Immunocompromised Children at Risk and Patients with Congenital Immune Defects. *Pediatr. n.a. G.N. Speransky*, 2024, vol. 103, no. 6, pp. 218–245. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-6-218-245>
21. Vogel B.H., Bonagura V., Weinberg G.A., Ballow M., Isabelle J., DiAntonio L., Parker A., Young A., Cunningham-Rundles C., Fong C.-T., Celestin J., Lehman H., Rubinstein A., Siegel S., Weiner L., Saavedra-Matiz C., Kay D.M., Caggana M. Newborn Screening for SCID in New York State: Experience from the First Two Years. *J. Clin. Immunol.*, 2014, vol. 34, no. 3, pp. 289–303. <https://doi.org/10.1007/s10875-014-0006-7>
22. King J.R., Hammarström L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. *J. Clin. Immunol.*, 2018, vol. 38, no. 1, pp. 56–66. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0455-x>
23. Rovda Yu.I., Vedernikova A.V., Shabaldin A.V., Filipenko M.L., Sinitskaya A.A., Khalivopulo I.K., Grishacheva E.O., Otstavnov G.A., Shkitin Ya.V., Minyailova N.N., Khobotkova T.S., Dadonov V.V. Comparative Analysis of TREC and KREC Concentration Levels in Children at Medical and Biological Risk (CHD – Frequently Ill Children, Children Who Have Been Operated for Congenital Heart Defect with Combined Thymectomy, Children –

Without It) and Those Conditionally Healthy. *Med. Immunol.*, 2024, vol. 26, no. 5, pp. 993–1000 (in Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CAO-16914>

24. Shaposhnikova N.F., Davydova A.N., Markelov V.V., Yurchenko O.A. Gipoksicheski-ishemicheskaya entsefalopatiya kak faktor perinatal'nogo riska somaticheskoy patologii u detey [Hypoxic-Ischemic Encephalopathy as a Factor of Perinatal Risk of Somatic Pathology in Children]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2020, no. 1, pp. 129–132. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1\(73\)-129-132](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1(73)-129-132)

25. Ust'janceva L.S., Chistjakova G.N., Remizova I.I., Zaharova S.Yu., Shamova K.P., Bychkova S.V. Features of Innate and Adaptive Immunity in Preterm Infants with Hypoxic-Ischemic Lesions of the Central Nervous System. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*, 2017, vol. 62, no. 3, pp. 59–65 (in Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-3-59-65>

26. Kireeva O.V., Emelyanchik E.Yu., Salmina A.B. Adaptation Peculiarities of Newborn Children from Mothers with Preeclampsia in Early Neonatal Period. *Sib. Med. Rev.*, 2019, no. 6, pp. 24–31. <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-6-24-31>

27. Pavlichenko M.V., Kosovtsova N.V., Chumarnaya T.V., Cheremokhin D.A., Bolkov M.A., Solovyova O.E. Analysis of TREC and KREC Levels in Premature Newborns, Taking into Account Gestational Age, Chorionicity, Specific Complications of the Antenatal Period and the Presence of Infectious and Inflammatory Diseases in the Early Neonatal Period. *Neonatal. News Opin. Train.*, 2024, vol. 12, no. 2, pp. 29–43 (in Russ.). <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-2-29-43>

28. Smerdin S.V., Plekhanova M.A., Kalinina O.A., Ludanny R.I., Lazebny S.V., Filippov P.N., Kazakov A.V., Kudlay D.A., Pahlavonova A.D. TREC as a Personalized Tuberculosis Predictor in Infants and Preschool Children. *Pac. Med. J.*, 2022, no. 4, pp. 54–57 (in Russ.). <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-4-54-57>

29. Barycheva L.Y., Bachieva L.I., Puchkov A.A., Selezneva J.G., Kozmova N.A. TREC and KREC Values in Patients with Congenital Heart Defects – Neonatal Screening Data. *Allergol. Immunol. Pediatr.*, 2024, no. 3, pp. 42–53. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-42-53>

30. Szczawińska-Popłonyk A., Popłonyk N., Awdi K. Down Syndrome in Children: A Primary Immunodeficiency with Immune Dysregulation. *Children (Basel)*, 2024, vol. 11, no. 10. Art. no.1251. <https://doi.org/10.3390/children11101251>

31. Polyakova E.A., Gur'yanova I.E., Stegantseva M.V., Beresten' S.A., Starovoytova A.S., Lutskovich D.V., Belevtsev M.V. Otsenka kolichestva kopiy TREC i KREC u nedonoshennykh novorozhdennykh s respiratornym distress-sindromom [Estimation of the Number of TREC and KREC Copies in Premature Infants with Respiratory Distress Syndrome]. *FORCIPE*, 2022, vol. 5, no. S2, pp. 411–412.

32. Polyakova E.A., Shman T.V., Gur'yanova M.E., Ignatovich A.S., Kazak V.I., Lyubushkin A.V., Belevtsev M.V. Otsenka diagnosticheskoy znachimosti opredeleniya markerov neogeneza T- i V-limfotsitov (TREC/KREC) posle transplantatsii gemopoieticheskikh stvolovykh kletok [Assessment of the Diagnostic Value of T- and B-Lymphocyte Neogenesis Marker (TREC/KREC) Identification After Hematopoietic Stem Cell Transplantation]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*, 2023, no. 1, pp. 37–42. <https://doi.org/10.14427/jipai.2023.1.37>

33. Morbach H., Richl P., Faber C., Singh S.K., Girschick H.J. The Kappa Immunoglobulin Light Chain Repertoire of Peripheral Blood B Cells in Patients with Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Mol. Immunol.*, 2008, vol. 45, no. 14, pp. 3840–3846. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.05.011>

34. Gudmundsdottir J.A., Thorgeirsdottir S., Lundbäck V., Göngrich C., Lingman Framme J., Kindgren E., Rydenman K., Ludviksson B.R., Bjarnadottir H., Runarsdottir S., Nilsson S., Zetterström R.H., Ekwall O., Lindgren S. Normal Neonatal TREC and KREC Levels in Early Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin. Immunol.*, 2023, vol. 249. Art. no. 109277. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2023.109277>

35. Janeczko-Czarnecka M., Rybka B., Ryczan-Krawczyk R., Kałwak K., Ussowicz M. Thymic Activity in Immune Recovery After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children. *Cent. Eur. J. Immunol.*, 2020, vol. 45, no. 2, pp. 151–159. <https://doi.org/10.5114/ceji.2019.89843>

36. Kwok J.S.Y., Cheung S.K.F., Ho J.C.Y., Tang I.W.H., Chu P.W.K., Leung E.Y.S., Lee P.P.W., Cheuk D.K.L., Lee V., Ip P., Lau Y.L. Establishing Simultaneous T Cell Receptor Excision Circles (TREC) and K-Deleting Recombination Excision Circles (KREC) Quantification Assays and Laboratory Reference Intervals in Healthy Individuals of Different Age Groups in Hong Kong. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11. Art. no. 1411. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01411>

37. Barycheva L.Yu., Bachieva L.I., Kozmova N.A., Khachirova L.S., Kuznetsova V.V. TREC and KREC Profiles in Patients with Inborn Errors of Immunity. *Russ. Bull. Perinatol. Pediatr.*, 2024, vol. 69, no. 6, pp. 51–58 (in Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-6-51-58>

38. Lynch H.E., Goldberg G.L., Chidgey A., Van den Brink M.R.M., Boyd R., Sempowski G.D. Thymic Involution and Immune Reconstitution. *Trends Immunol.*, 2009, vol. 30, no. 7, pp. 366–373. <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.04.003>
39. Shakerian L., Pourpak Z., Shamlou S., Domsgen E., Kazemnejad A., Dalili H., Nourizadeh M. Determining Laboratory Reference Values of TREC and KREC in Different Age Groups of Iranian Healthy Individuals. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.*, 2019, vol. 18, no. 2, pp. 143–152. <http://dx.doi.org/10.18502/ijaa.v18i2.917>
40. McCusker C., Upton J., Warrington R. Primary Immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, 2018, vol. 14, suppl. 2. Art. no. 61. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0290-5>
41. Pido-Lopez J., Imami N., Aspinall R. Both Age and Gender Affect Thymic Output: More Recent Thymic Migrants in Females Than Males as They Age. *Clin. Exp. Immunol.*, 2001, vol. 125, no. 3, pp. 409–413. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2001.01640.x>
42. Rechavi E., Lev A., Simon A.J., Stauber T., Daas S., Saraf-Levy T., Broides A., Nahum A., Marcus N., Hanna S., Stepensky P., Toker O., Dalal I., Etzioni A., Almashanu S., Somech R. First Year of Israeli Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency – Clinical Achievements and Insights. *Front. Immunol.*, 2017, vol. 8. Art. no. 1448. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01448>
43. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex Differences in Immune Responses. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, vol. 16, no. 10, pp. 626–638. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
44. Shepherd R., Cheung A.S., Pang K., Saffery R., Novakovic B. Sexual Dimorphism in Innate Immunity: The Role of Sex Hormones and Epigenetics. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 11. Art. no. 604000. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604000>
45. Puzikova O.Z., Gafiyatullina G.Sh., Moskovkina A.V., Amamchyan A.E., Kravchenko L.V. The Role of the Immune System in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Formation in Hyperandrogenism Syndrome. *Pathogenesis*, 2024, vol. 22, no. 3, pp. 28–36 (in Russ.).
46. Popova L.Yu., Alemanova G.D., Chaynikova I.N., Kudlay D.A., Zlodeeva E.A., Al'bakasova A.A. Selektivnyy skринing immunnykh narusheniy u novorozhdennykh i detey rannego vozrasta [Selective Screening for Immune Disorders in Newborn and Infant Children]. *Molekulyarnaya meditsina*, 2023, vol. 21, no. 2, pp. 39–45. <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-02-06>
47. Penkina N., Ermolaeva N., Kudlay D., Prodeus A. Retrospective Diagnosis of Immunoregulatory Disorders in Children Requiring Dispensary Monitoring. *Vrach*, 2023, vol. 34, pp. 88–93 (in Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-05-16>
48. Luss L.V. Vtorichnye immunodefitsitnye sostoyaniya u detey. Vzgl'yad klinitsista k naznacheniyu immunomoduliruyushchey terapii [Secondary Immunodeficiency in Children. The Clinician's View on Immunomodulators Prescription]. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*, 2018, no. 4, pp. 4–18.
49. Tuano K.S., Seth N., Chinen J. Secondary Immunodeficiencies: An Overview. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2021, vol. 127, no. 6, pp. 617–626. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.08.413>
50. Barreto I.C.D.P., Barreto B.A.P., Cavalcante E.G.D.N., Condino Neto A. Immunological Deficiencies: More Frequent Than They Seem to Be. *J. Pediatr. (Rio J.)*, 2021, vol. 97, suppl. 1, pp. S49–S58. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.10.009>
51. Ostankova Yu.V., Saitgalina M.A., Arsentieva N.A., Totolian A.A. Evaluation of TREC/KREC Levels in HIV-Infected Individuals. *HIV Infect. Immunosuppr. Cond.*, 2024, vol. 16, no. 2, pp. 51–59 (in Russ.). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-51-59>
52. Polyakova E.A., Beresten' S.A., Stegantseva M.V., Gur'yanova I.E., Lutskovich D.V., Belevtsev M.V. Otsenka vliyaniya perinatal'nykh i intranatal'nykh faktorov na kolichestvo kopi TREC/KREC u nedonoshennykh novorozhdennykh [Assessment of the Influence of Perinatal and Intranatal Factors on the Number of TREC/KREC Copies in Premature Infants]. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti*, 2021, no. 2, pp. 121–127.
53. Volkova E.N., Ippolitova L.I. Dynamics of T-Receptor and Kappa-Deletion Recombination Excision Ring Levels as Indicators of Immune System Integrity in Newborns of Different Gestational Ages: Influence of Maternal Factors. *Neonatal. News Opin. Train.*, 2024, vol. 12, no. 3, pp. 14–22 (in Russ.). <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-3-14-22>

Поступила в редакцию 18.03.2025 / Одобрена после рецензирования 07.05.2025 / Принята к публикации 14.05.2025.
Submitted 18 March 2025 / Approved after reviewing 7 May 2025 / Accepted for publication 14 May 2025.