

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Восточная
Европа

lab.recipe.by

2020, том 9, № 3

Основан в 2011 г.

Беларусь

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь 02.12.2011
Регистрационное свидетельство № 1496

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»
при участии Республиканского научного
общества специалистов клинической
лабораторной диагностики Беларуси

Адрес редакции:
220049, Минск, ул. Кнорина, 17
Тел.: +375 (17) 322 16 77, +375 (17) 322 16 78
e-mail: lab@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Жабинский А.В.
**Руководитель службы рекламы
и маркетинга** Коваль М.А.
Технический редактор Нужин Д.В.

Украина

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной
службой Украины 02.12.2014
Регистрационное свидетельство № 21184-10984ПР

Учредители:
Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П.Л. Шупика
УП «Профессиональные издания»

Офис в Украине:
ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г, сектор «В»,
офис 201

Контакты:
тел.: +38 (044) 33 88 704, +38 (067) 102 73 64
e-mail: pl_info@ukr.net

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс **01389**
ведомственный индекс **013892**

в каталоге ОАО «Арзи» (Российская Федерация)
индекс **01389**

в каталоге АО «Казпочта» (Казахстан)
индекс **01389**

В Украине подписка оформляется через офис
ООО «Профессиональные издания. Украина»

01389 – единый индекс в электронных каталогах
«Газеты и журналы» на сайтах агентств:
ООО «Информнаука» (Российская Федерация),
АО «МК-Периодика» (Российская Федерация),
ООО «Прессинформ» (Российская Федерация),
ООО «НПО «Информ-система» (Российская Федерация),
ГП «Пресса» (Украина),
ГП «Пошта Молдовей» (Молдова),
АО «Летувос паштас» (Литва),
Kibon&Sagner (Германия),
ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия),
Фирма «INDEX» (Болгария)

Электронная версия журнала доступна
на сайте lab.recipe.by, в Научной электронной
библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь
в редакцию в Минске
и офис в Киеве

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Цена свободная

Подписано в печать 07.09.2020.
Тираж в Беларуси 1000 экз.
Тираж в Украине 2000 экз.
Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-103, г. Минск.
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Лабораторная диагностика. Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного
разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2020

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2020

Беларусь

Украина

Главный редактор

Камышников Владимир Семенович,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
клинической лабораторной диагностики
Белорусской медицинской академии
последипломного образования

Редакционная коллегия:

Алехнович Л.И., к.м.н., доц. (Минск)
Бадыгина Н.А., к.б.н. (Минск)
Беляев С.А. (Минск)
Вергун О.М., к.б.н., доц. (Минск)
Владимирская Т.Э., к.б.н. (Минск)
Гусина Н.Б., к.м.н., доц. (Минск)
Державец Л.А., д.б.н. (Минск)
Долгов В.В., д.м.н., проф. (Москва)
Доценко Э.А., д.м.н., проф. (Минск)
Дубровский А.Ч., к.м.н. (Минск)
Качеровская Е.Р. (Минск)
Коломиец Н.Д., д.м.н., проф. (Минск)
Коневалова Н.Ю., д.б.н., проф. (Витебск)
Костюк С.А., д.м.н., проф. (Минск)
Кочетов А.Г., д.м.н. (Москва)
Кузьменко А.Т., к.м.н., доц. (Минск)
Лелевич В.В., д.м.н., проф. (Гродно)
Ляликов С.А., д.м.н., проф. (Гродно)
Новикова И.А., д.м.н., проф. (Гомель)
Поталнев М.П., д.м.н., проф. (Минск)
Прохорова В.И., д.м.н., проф. (Минск)
Смирнова Л.А., д.м.н., проф. (Минск)
Смолякова Р.М., д.б.н., доц. (Минск)
Таганович А.Д., д.м.н., проф. (Минск)
Хуторян Л.М. (Челябинск)

Главный редактор

Клименко Сергей Викторович,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
клинической лабораторной диагностики
Национальной медицинской академии
последипломного образования имени П.Л. Шупика

Редакционная коллегия:

Бодня Е.И., д.м.н., проф. (Харьков)
Воронцова Л.Л., д.м.н., проф. (Запорожье)
Вьюницкая Л.В., к.б.н., доц. (Киев)
Гавриленко Т.И., д.б.н., проф. (Киев)
Ермоленко Т.А., д.м.н., проф. (Одесса)
Завадецкая Е.П., к.м.н., доц. (Киев)
Зяблицев С.В., д.м.н., проф. (Донецк)
Игнатъев А.М., д.м.н., проф. (Одесса)
Клиш И.Н., д.б.н., проф. (Тернополь)
Криницкая И.Я., д.м.н., проф. (Тернополь)
Лаповец Л.Е., д.м.н., проф. (Львов)
Леонтьева Ф.С., к.б.н. (Харьков)
Липкан Г.Н., д.м.н., проф. (Киев)
Магомедов А.М., д.б.н., проф. (Киев)
Мацегора Н.А., д.м.н., проф. (Одесса)
Медведева И.М., к.м.н. (Сумы)
Олейник Е.А., к.м.н., доц. (Киев)
Проценко В.Н., к.м.н., доц. (Харьков)
Ткач Ю.И., д.м.н., проф. (Харьков)
Хейломский А.Б. (Киев)
Шахнин Д.Б., к.х.н. (Киев)
Якимова Т.П., д.м.н., доц. (Харьков)
Ястремська О.О., к.м.н., доц. (Львов)

Рецензируемое издание

Журнал входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. Решение коллегии ВАК от 24.10.2012 (протокол № 06-18/2).

Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, РИНЦ.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

International Scientific Journal

LABORATORY Diagnostics

Eastern Europe

Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa

lab.recipe.by

2020 Volume 9 Number 3

Founded in 2011

Belarus

The journal is registered
in the Ministry of information
of the Republic of Belarus 02.12.2011
Registration certificate № 1496

Founder:
UE "Professional Editions" with the participation
of the Republican scientific society of experts of the clinical
laboratory diagnostics of Belarus

Address of the editorial office:
220049, Minsk, Knorin str., 17
Phone: +375 (17) 322 16 77, +375 (17) 322 16 78
e-mail: lab@recipe.by

Director Evtushenko L.
Deputy editor-in-chief Zhabinski A.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Nuzhin D.

Ukraine

The journal is registered
at the State registry of Ukraine 02.12.2014
Registration certificate № 21184-10984PR

Founders:
Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education
UE "Professional Editions"

Office in Ukraine:
LLC "Professional Editions. Ukraine"
04116, Kyiv, Starokievskaya str., 10-g, sector "B",
office 201

Contacts:
phone: +38 (044) 33 88 704, +38 (067) 102 73 64
e-mail: pl_info@ukr.net

Subscription
in the Republican unitary enterprise "Belposhta"
individual index **01389**
departmental index **013892**

in catalogue JSC "ARZI" (Russian Federation)
index **01389**

in JSC "Kazpochta" catalogue (Kazakhstan)
index **01389**

In Ukraine the subscription is made out through office
LLC "Professional Edition. Ukraine"

Index **01389** in the electronic catalogs "Newspapers
and Magazines" on web-sites of agencies:
LLC "Informnauka" (Russian Federation),
JSC "MK-Periodika" (Russian Federation),
LLC "Pressinform" (Russian Federation),
LLC "SPA "Inform-system" (Russian Federation),
SE "Press" (Ukraine),
SE "Poshta Moldovey" (Moldova),
JSC "Letuvos pashtas" (Lithuania),
Kubon&Sagner (Germany),
LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia),
INDEX Firm agency (Bulgaria)

The electronic version of the journal
is available on lab.recipe.by,
on the Scientific electronic library eLibrary.ru,
in the East View database, in the electronic
library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address
to the editorial office in Minsk
and the office in Kyiv

The frequency of journal is 1 time in 3 months.
The price is not fixed

Sent for the press 07.09.2020.
Circulation in Belarus is 1000 copies
Circulation in Ukraine is 2000 copies
Order №

Format 70x100 1/16 Litho

Printed in printing house

© "Laboratory diagnostics. Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written
permission of edition with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2020

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2020

Belarus

Ukraine

Editor-in-Chief Vladimir S. Kamyshnikov,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of the Clinical Laboratory
Diagnostics Department
of the Belarusian Medical Academy
of Postgraduate Education (Minsk)

Editor-in-Chief Sergiy V. Klimenko,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of the Clinical Laboratory Diagnostics
Department of the Shupyk National
Medical Academy of Postgraduate
Education (Kyiv)

Editorial Board:

Alekhnovich L., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)
Badygina N., Cand. of Biol. Sci. (Minsk)
Beliaev S. (Minsk)
Derzhavets L., Dr. of Biol. Sci. (Minsk)
Dolgov V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow)
Dotsenko E., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Dubrovsky A., Cand. of Med. Sci. (Minsk)
Gusina N., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)
Hutoryan L. (Chelyabinsk)
Kacherovskaya E. (Minsk)
Kochetov A., Dr. of Med. Sci. (Moscow, Russia)
Kolomiets N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Konevalova N., Dr. of Biol. Sci., Prof. (Vitebsk)
Kostyuk S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Kuzmenko A., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)
Lelevich V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Grodno)
Lyalikov S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Grodno)
Novikova I., Dr. of Med. Sci., Prof. (Gomel)
Potapnev M., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Prokhorova V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Smirnova L., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Smolyakova R., Dr. of Biol. Sci., Prof. (Minsk)
Taganovich A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Vergun O., Cand. of Biol. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)
Vladimirskaya T., Cand. of Biol. Sci. (Minsk)

Editorial Board:

Bodnya E., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kharkiv)
Ermolenko T., Dr. of Med. Sci., Prof. (Odessa)
Gavrilenko T., Dr. of Biol. Sci., Prof. (Kyiv)
Ignatyev A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Odessa)
Kheilomskyi A. (Kyiv)
Klishch M., Dr. of Biol. Sci., Prof. (Ternopil)
Krinitskaya I., Dr. of Med. Sci., Prof. (Ternopil)
Lapovets L., Dr. of Med. Sci., Prof. (Lviv)
Leont'eva F., Cand. of Biol. Sci. (Kharkiv)
Lipkan G., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)
Magomedov A., Dr. of Biol. Sci., Prof. (Kyiv)
Matsegora N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Odessa)
Medvedeva I., Cand. of Med. Sci. (Sumy)
Oliynyk E., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Kyiv)
Protsenko V., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Kharkiv)
Tkach Yu., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kharkiv)
Shakhnin D., Cand. of Chemic. Sci. (Kyiv)
Vorontsova L., Dr. of Med. Sci., Prof. (Zaporizhia)
Vyyunitskaya L., Cand. of Biol. Sci., Assoc. Prof. (Kyiv)
Yakimova T., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kharkiv)
Yastremska O., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Lviv)
Zavadetskaya E., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Kyiv)
Zyablitsev S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Donetsk)

Peer-Reviewed Edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research. HCC board decision of 12.10.2012 (protocol № 06-18/2).

The journal is included in the databases Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, RSCI.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Уважаемые читатели!

В предлагаемом вашему вниманию номере журнала содержится ряд статей, отражающих достигнутые к настоящему времени успехи в области подготовки специалистов лабораторной медицины, а также использование ими современных высоких технологий (иммунологического, молекулярно-генетического и других видов анализа) в процессе выполнения как клинико-лабораторных, так и экспериментальных исследований. В статьях рубрики «Практикующему врачу» систематизированы сведения об использовании лабораторных тестов для оценки состояния организма пациента и основных жизненно важных функций при COVID-19, о молекулярно-биологических факторах, влияющих на диагностическую значимость результатов молекулярно-биологического (на основе полимеразной цепной реакции) анализа.

В статье Н.Ю. Коневаловой и соавторов отражен накопленный богатый опыт преподавания клинической лабораторной диагностики в Витебском государственном ордена Дружбы народов медицинском университете, «постановки» образовательного процесса, ориентированного на трансляцию выдающихся достижений в области фундаментальных исследований (в сфере клинической биохимии и молекулярной биологии) в медицинскую практику, использования современных технологий биохимического, молекулярно-биологического и других видов лабораторного исследования в учебном процессе.

Впервые представлена модель «метаболического паспорта» пациента, ориентированного на выявление риска развития камнеобразования в мочевыводящих путях; она может быть использована в качестве прототипа для создания метаболического паспорта пациентов с другими формами патологии.

Особое внимание уделено информированию о патогенетической роли, а также диагностической и прогностической значимости исследования факторов клеточного и гуморального иммунитета при оценке воздействия на человека биологических факторов внешней (клещей домашней пыли) и внутренней среды, связанных с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, пересадкой почки, развитием немелкоклеточного рака легкого.

Впервые затронут и вопрос состояния ключевых звеньев метаболизма при вегетарианском стиле питания.



В номере также представлена информация об изменении показателей «биохимических маркеров здоровья» при занятиях олимпийскими видами спорта в период полового созревания; ее использование имеет большое значение для осуществления контроля тренировочного процесса.

Для специалистов лабораторной медицины не могут не представлять интерес публикации об апробированных в условиях эксперимента (на крысах) новых технологиях исследования, используемых при определении активности тиреопероксидазы в ткани щитовидной железы и оценке кальциево-фосфорного состава ткани зуба по кристаллограммам слюны.

В рубрике «Практикующему врачу» представлена публикация, ориентирующая специалистов лабораторной медицины на те часто не учитываемые в практической работе молекулярно-биологические факторы, которые способны оказать существенное влияние на диагностическую надежность результатов лабораторного молекулярно-генетического исследования (на основе технологий ПЦР-анализа).

В ней же размещена еще одна актуальная статья об особенностях состояния отдельных ключевых звеньев метаболизма при неблагоприятном течении COVID-19 и о рекомендованном к использованию Международной федерацией клинической биохимии и лабораторной медицины спектре основных клинико-лабораторных тестов.

Продемонстрирована эффективность использования высоких технологий лабораторного анализа для решения многих загадочных явлений, в частности установления таксономической принадлежности находки из Костанайского района путем выполнения молекулярно-генетического анализа образца ткани «баганалинского червя».

Надеемся, что материалы настоящего номера журнала «Лабораторная диагностика. Восточная Европа» окажутся весьма полезными для специалистов в области лабораторной медицины.

Главный редактор в Беларуси
Камышников Владимир Семенович



Уважаемый читатель!

На сайте издательства **WWW.RECIPE.BY**
доступны электронные версии журналов.

Уважаемый читатель!

Прежде чем приобрести журнал, Вам необходимо зарегистрироваться на сайте recipe.by

- Заполните все необходимые поля и нажмите «Регистрация».
- В меню сайта выберите вкладку «Журналы».
- Выберите интересующий Вас журнал и нажмите на его обложку.
- Нажмите на надпись внизу под обложкой «Посмотреть все выпуски».
- Выберите необходимый выпуск и нажмите на его обложку.
- В появившемся окне нажмите «Купить».

Примечание:

После того как Вы нажали «Купить», меняется статус «В корзине» – в правом верхнем углу появляется цифра 1. Таким же образом, следуя инструкции, Вы сможете купить и другие выпуски журналов.

-
- После того как в корзине будут все выпуски, которые Вы хотели приобрести, переходите в «Корзину», просто нажав на нее.
 - В появившемся окне проверьте свои данные, которые Вы указывали при регистрации, и нажмите «Оформить заказ».
 - В появившемся окне сайта webpay.by заполните 5 пунктов (номер вашей карты, имя владельца, месяц и год действия карты, cvv код). После нажмите «Оплатить».

Примечание:

Вы оплатили свой заказ. Чек печатать не обязательно.

На почту, которую Вы указывали при регистрации, придут два письма – чек об оплате и ссылка на скачивание журнала. Такая же ссылка появится в Вашем личном кабинете на сайте издательства recipe.by в истории покупок.

При возникновении вопросов Вы можете связаться с нами:
e-mail: podpiska@recipe.by
тел.: +375 44 591 00 51

БОНУС!

Всем зарегистрированным пользователям **БЕСПЛАТНО** доступны для скачивания выпуски журналов до 2017 года включительно!

Организация деятельности клинико-лабораторной службы

Клиническая лабораторная диагностика
в додипломной и последипломной
подготовке врача
*Коневалова Н.Ю., Козловская С.П.,
Фомченко Г.Н., Теленнева Е.Ю.,
Головки Е.С., Тихон Т.В.* 176

Оригинальные исследования

Функциональная активность
in vitro клеток иммунной системы
периферической крови у пациентов
с аллергическим ринитом,
вызванным сенсibilизацией
к клещам домашней пыли
Юрьев С.Д. 184

Метаболический паспорт пациента
с риском камнеобразования в мочевой
системе: принципы формирования,
структурные элементы
*Юрага Т.М., Камышников В.С.,
Фокина Е.Г., Гресь Н.А.* 197

Роль кольцевых молекул
Т- и В-клеточного рецептора (TREC/KREC)
в мониторинге иммунного восстановления
после аллогенной трансплантации
гемопозитических стволовых клеток
*Полякова Е.А., Стёганцева М.В.,
Гурьянова И.Е., Шман Т.В.,
Минаковская Н.В., Белевцев М.В.* 214

Отдаленный прогноз функции
почечного аллотрансплантата
*Зыблева С.В., Зыблев С.Л.,
Мартинков В.Н.* 226

Состояние ключевых звеньев метаболизма
у лиц, придерживающихся вегетарианского
стиля питания: особенности нарушения
обмена витамина В₁₂ в организме,
лабораторные тесты и критерии
выявления его дефицита
Тимошенко О.Г., Калинин А.Л. 238

Хемокины CXCL5, CXCL8 и их рецепторы
CXCR1, CXCR2 – потенциальные
биомаркеры немелкоклеточного
рака легкого
*Таганович А.Д., Ковганко Н.Н.,
Прохорова В.И., Готько О.В.,
Державец Л.А., Мурашко Д.И.* 252

Высокотехнологичные лабораторные исследования

Молекулярно-генетический
анализ образца ткани
«баганалинского червя»
*Бутов И.С., Сысолятин Е.Н.,
Бородин О.И.* 272

Экспериментальные исследования

Определение активности
тиреопероксидазы в ткани
щитовидной железы
(экспериментальное исследование)
*Митюкова Т.А., Чудиловская Е.Н.,
Мигалевич А.С.* 285

Кристаллограмма слюны
как неинвазивный тест оценки
кальциево-фосфорного состава
ткани зуба (экспериментальное
исследование)
*Осочук С.С., Яковлева О.С.,
Марцинкевич А.Ф.* 294

Лабораторные исследования в спортивной медицине

Изменения биохимических маркеров
здоровья при занятиях олимпийскими
видами спорта в период полового
созревания
*Чиркин А.А., Алтани М.С.,
Степанова Н.А., Чиркина А.А.* 302

Практикующему врачу

Молекулярно-биологические факторы,
влияющие на диагностическую
надежность результатов лабораторных
исследований на основе технологий
ПЦР-анализа. Сообщение I
Костюк С.А., Полуян О.С. 314

Спектр основных клинико-
лабораторных тестов, рекомендованный
к использованию Международной
федерацией клинической химии
(IFCC) для исследования пациентов
с коронавирусной инфекцией COVID-19:
особенности состояния отдельных
ключевых звеньев метаболизма
при неблагоприятном течении
заболевания
Камышников В.С. 324

Organization of Clinical Laboratory Service Work

Clinical Laboratory Diagnostics in Undergraduate and Postgraduate Training of Physician
Konevalova N., Kozlouskaya S., Fomchanka H., Tselepneva A., Halauko K., Tsikhan T.176

Original Researches

Functional Activity of in Vitro Cells of the Immune System of the Peripheral Blood in Patients with Allergic Rhinitis Caused by Sensitization to House Dust Mite
Yuriev S.184

Metabolic Passport of Patient with the Risk of Stone Formation in the Urinary System: Principles of Formation, Structural Elements
Juraha T., Kamyschnikov V., Fokina E., Gres N.197

The Role of Circle Molecules of T- and B-Cell Receptor (TREC/KREC) in Monitoring of Immune Recovery after Allogeneic Transplantation of Hematopoietic Stem Cells
Polyakova E., Stegantseva M., Guryanova I., Shman T., Minakovskaya N., Belevtsev M.214

Long-term Prognosis of Kidney Allograft Function
Zybleva S., Zyblev S., Martinkov V.226

State of Key Links of Metabolism in Persons Adhering to a Vegetarian Diet: Features of Vitamin B₁₂ Metabolism in the Organism, Laboratory Tests, and Criteria for Identifying its Deficiency
Timoshenko O., Kalinin A.238

Chemokines CXCL5, CXCL8 and Their Receptors CXCR1, CXCR2 as Potential Biomarkers of Non-Small Cell Lung Cancer
Taganovich A., Kauhanka N., Prokhorova V., Got'ko O., Derzhavets L., Murashko D.252

High-Tech Laboratory Testing

Molecular-Genetic Analysis of the Tissue Sample of "Baganalinsky Worm"
Butov I., Sysolyatin E., Borodin O.272

Experimental Researches

Determination of Thyroid Peroxidase Activity in the Thyroid Tissue of Rats (Experimental Study)
Mityukova T., Chudilovskaya E., Mihalevich A.285

Saliva Crystallogram as a Non-Invasive Test for Evaluating the Calcium-Phosphorus Composition of Tooth Tissue (Experimental Study)
Osochuk S., Yakovleva O., Martsinkivch A.294

Laboratory Researches in Sports Medicine

Changes of Biochemical Health Markers in Olympic Sports Exercise during Puberty
Chirkin A., Altani M., Stepanova N., Chirkina A.302

To the Practitioner

Molecular-Biological Factors Influencing Diagnostic Reliability of the Results of Laboratory Studies Based on PCR Analysis Technologies. Report I
Kostiuk S., Poluyan O.314

The Spectrum of Basic Clinical and Laboratory Tests Recommended for Use by the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) for the Study of Patients with Coronavirus Infection COVID-19: Features of the State of Certain Key Metabolic Links in Unfavorable Course of the Disease
Kamyshnikov V.324

Полякова Е.А., Стёганцева М.В., Гурьянова И.Е., Шман Т.В., Минаковская Н.В., Белевцев М.В.
Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Polyakova E., Stegantseva M., Guryanova I., Shman T., Minakovkaya N., Belevtsev M.
Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Роль кольцевых молекул Т- и В-клеточного рецептора (TREC/KREC) в мониторинге иммунного восстановления после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

The Role of Circle Molecules of T- and B-Cell Receptor (TREC/KREC) in Monitoring of Immune Recovery after Allogeneic Transplantation of Hematopoietic Stem Cells

Резюме

Цель. Определить диагностическую значимость количественного анализа кольцевых молекул ДНК Т- и В-клеточного рецептора TREC/KREC у пациентов детского возраста после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. В исследование было включено 35 пациентов, которым была выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Из них: 11 пациентов с первичным иммунодефицитом (ПИД), 15 пациентов с апластической анемией (АА), 9 пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

Результаты и обсуждение. Согласно полученным результатам, показатели TREC (оценки состояния Т-рецепторов) к 180-м суткам после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток достигают порога нормальных значений без динамического спада до 365 суток. Значения, отражающие функциональное состояние В-клеточного рецептора (KREC), к 100-м суткам пересекают порог нормальных величин. У тех пациентов, которые получали трансплантат как от родственного, так и от неродственного донора, TREC к 180 сут. достигают порога нормальных значений. Для KREC характерно отсроченное восстановление вплоть до 100 сут. при неродственной трансплантации, в то время как при родственной наблюдался первоначально высокий уровень KREC, со спадом к 60 сут. Однако с 100-х сут. количество KREC достигало диапазона нормальных значений при обоих видах трансплантации. При анализе влияния типа кондиционирования на восстановление TREC и KREC у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток статистически значимых отличий соответствующих показателей выявлено не было. Более высокие значения TREC наблюдались у пациентов, у которых в качестве гемопоэтического материала использовалась пуповинная кровь, – вплоть до 245 сут., в сравнении с пациентами, у которых источником трансплантата был костный мозг. Однако к 365 сут. количество копий TREC у реципиентов костного мозга

превышало количество TREC-позитивных лимфоцитов пациентов после ТГСК пуповинной крови. В свою очередь, у пациентов, у которых в качестве источника трансплантата использовалась ППК, наблюдалось наибольшее количество KREC-позитивных лимфоцитов. Для реципиентов костного мозга реконституция наивных В-лимфоцитов была более медленной – KREC находились в диапазоне нормальных значений только ближе к 100-м сут. Вплоть до 365 сут. количество копий KREC было наибольшим у реципиентов ППК в сравнении с таковым у реципиентов костного мозга.

Заключение. Для пациентов с первичным иммунодефицитом, апластической анемией и пациентов с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз» характерна сходная динамика восстановления TREC и KREC. Источник трансплантата оказывает влияние на темпы восстановления наивных Т- и В-лимфоцитов, однако достоверных статистических различий не было выявлено. Для наивных Т-клеток была характерна сходная с TREC кинетика восстановления. Не влияли на восстановление Т- и В-положительных лимфоцитов тип кондиционирования, разновидность аллогенной трансплантации. Более высокие темпы восстановления как Т-, так и В-лимфоцитов наблюдались при использовании в качестве трансплантата пуповинной крови, наихудшими результатами в иммунной реконституции после ТГСК обладали периферические стволовые клетки.

Ключевые слова: TREC, KREC, наивные лимфоциты, трансплантация гемопоэтической стволовой клетки.

Abstract

Purpose. To determine the diagnostic significance of the quantitative analysis of the DNA molecules of the T- and B-cell receptor TREC / KREC in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation.

Materials and methods. The study included 35 patients, who underwent HSCT. Among them: 11 patients with primary immunodeficiency (PID), 15 patients with aplastic anemia (AA), 9 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Results and discussion. According to the obtained results, TREC reach the threshold of normal values by the 180th day without a dynamic decline to 365 days. KREC cross the threshold of normal values by the 100th day.

In patients who received a transplant from both a related and unrelated TREC donor, the threshold of normal values is reached by the 180th day. The KREC is characterized by a delayed recovery of up to 100 days with unrelated transplantation, while with the relatives, the initially high level of KREC was observed, with the decline by the 60th day. However, from the day 100, the amount of KREC reached the range of normal values for both types of transplantation. When analyzing the effect of conditioning type on the restoration of TREC and KREC in patients after transplantation, there were no statistically significant differences between the two groups. Higher TREC values were observed in those patients, in who the umbilical cord blood was used as hematopoietic material, up to 245 days, in comparison with those patients, in who the transplant source was bone marrow. However, by the day 365, the number of copies of TREC in bone marrow recipients exceeded the number of TREC-positive lymphocytes from patients after umbilical cord blood transplantation. In turn, in patients who used UCB as the transplant source, the highest number of KREC-positive lymphocytes was observed. For bone marrow recipients, reconstitution of naive B-lymphocytes was slower – the KREC were in the range of normal values, only closer to 100 days. Up to 365 days, the number of copies of KREC was higher among the recipients of UCB in comparison with the recipients of BM.

Conclusion. Patients with PID, AA, and patients diagnosed with ALL are characterized by similar recovery dynamics for TREC and KREC. The source of the graft affects the recovery rate of naive T- and B-lymphocytes, however, no significant statistical differences were detected. Naive T cells were characterized by the kinetics of recovery similar to TREC. The type of conditioning, the type of

allogeneic transplantation did not affect the restoration of T- and B-positive lymphocytes. Higher rates of recovery of both T- and B-lymphocytes were observed when the cord blood was used as the transplant; PSK had the worst results in immune reconstitution after HSCT.

Keywords: TREC, KREC, naive lymphocytes, hematopoietic stem cell transplantation.

■ ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одним из основных методов лечения гематологических, онкологических и генетических заболеваний. Режимы кондиционирования, которые проводятся перед трансплантацией, и посттрансплантационное иммуносупрессивное лечение являются факторами риска возникновения клеточного и гуморального иммунодефицита. Тяжесть и длительность иммунного дефекта варьируют и зависят от многих факторов: возраста донора и реципиента, источника гемопоэтических стволовых клеток, режимов кондиционирования перед ТГСК, наличия острой и хронической реакций типа «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Состояние иммунной недостаточности является причиной инфекций в посттрансплантационном периоде, рецидива заболевания [1]. Источниками реконституции T- и B-лимфоцитов после ТГСК являются тимопоэз и костномозговое кроветворение, в результате которых генерируются новые наивные клетки, а также гомеостатическая пролиферация за счет зрелых донорских лимфоцитов и сохранившихся зрелых клеток реципиента. Качественное и количественное восстановление иммунокомпетентных T- и B-лимфоцитов в первичных лимфоидных органах реципиента имеет решающее значение, поскольку полное восстановление клеточного иммунитета с широким репертуаром T-клеточного рецептора требует генерации новых наивных CD4+CD8+CD45RA+ T-лимфоцитов.

Эффективным способом мониторинга T- и B-клеточного гемопоэза после ТГСК является метод количественного определения кольцевых молекул ДНК T- и B-клеточного рецептора – TREC (от англ. «T-cell receptor excision circles») и KREC (от англ. «kappa-deleting recombination excision circles») [2, 3]. TREC и KREC являются стабильными продуктами и не реплицируются в процессе клеточного деления, и их количество остается постоянным и равным количеству образовавшихся наивных клеток, несмотря на клональную экспансию. Таким образом, TREC и KREC могут быть использованы в качестве маркеров ранних мигрантов из тимуса и костного мозга [4]. Качество раннего тимопоэза за счет определения TREC важно для посттрансплантационного мониторинга, так как позволяет делать прогноз на долгосрочное восстановление T-клеток. Исследования E. Corge et al. показывают, что оценка клеточного восстановления путем измерения количества TREC может служить прогностическим фактором дальнейшего исхода ТГСК [5]. Другие авторы отмечают, что регулярное измерение уровня TREC в посттрансплантационном периоде является важным фактором в принятии решения о ретрансплантации [6, 7].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить диагностическую значимость количественного анализа кольцевых молекул ДНК Т- и В-клеточного рецептора TREC/KREC у пациентов детского возраста после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 35 пациентов, которым была выполнена ТГСК на базе Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии. У 11 пациентов был диагностирован первичный иммунодефицит (ПИД), у 15 пациентов – апластическая анемия (АА), 9 пациентам поставлен диагноз «острый лимфобластный лейкоз» (ОЛЛ).

Возраст пациентов находился в диапазоне 0,29–19,2 года (медиана составила 5,2 года). Соотношение количества пациентов разных полов 1:1,5 (14 девочек, 21 мальчик). Семнадцати пациентам ТГСК была выполнена от родственного донора, 18 – от неродственного HLA-совместимого донора. Подробная информация о пациентах представлена в таблице.

Характеристика пациентов, которым выполнена ТГСК

Параметр	Значение, n
Диагноз	
ПИД	
СВО	4
ТКИН	4
ГЛГ	1
ХГБ	1
Недостаточность HLA-DR II класса	1
АА	
ПAA	10
Анемия Фанкони	3
Анемия Блэкфана – Даймонда	1
МКА	1
ОЛЛ	9
Тип кондиционирования	
МАК	12
РИК	23
Источник ГСК	
Костный мозг	20
Пуповинная кровь	5
ПСК	10

Примечания: СВО – синдром Вискотта – Олдрича; ТКИН – тяжелый комбинированный иммунодефицит; ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь; ПAA – приобретенная апластическая анемия; МКА – мегакариоцитарная анемия; ГСК – гемопоэтическая стволовая клетка; МАК – миелоаблативный режим кондиционирования; РИК – кондиционирование редуцированной интенсивности; ПСК – стволовые клетки периферической крови.

Characteristics of patients with HSCT

Parameter	Value, n
Diagnosis	
PID	
VOS	4
SCID	4
HLH	1
CGD	1
HLA-DR Class II deficiency	1
AA	
AAA	10
Fanconi Anemia	3
Blackfane – Diamond Anemia	1
MKA	1
ALL	9
Type of conditioning	
MAC	12
RIC	23
HSC source	
Bone marrow	20
Umbilical cord blood	5
PBSC	10

Notes:

VOS – Wiskott – Aldrich syndrome; SCID – severe combined immunodeficiency; HLH – hemophagocytic lymphohistiocytosis; CGD – chronic granulomatous disease; AAA – acquired aplastic anemia; MKA – megakaryocytic anemia; HSC – hematopoietic stem cell; MAC – myeloblastic conditioning; RIC – reduced intensity conditioning; PBSC – peripheral blood stem cells.

Забор крови проводили на 30, 45, 60, 100, 145, 180, 245, 365-й дни после трансплантации. Всем пациентам проводилось определение субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии минимум по 5 точкам.

Субпопуляционный состав лимфоцитов определяли при помощи цитофлуориметра Navios (Beckman Coulter, UK) в соответствии со стандартной диагностической панелью: CD3+, CD3+HLA-DR+, CD4+CD8-, CD4-CD8+, CD19+, CD3+CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+, CD3+CD4+RA+, CD3+CD8+RA+. Дополнительно определяли количество ранних тимических мигрантов (RTE) CD4+RA+CD31+. Использовали моноклональные антитела Xbio (Чехия).

Количество TREC и KREC определяли методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США). Матрицей служила геномная ДНК пациентов. Для нормализации экспрессии использовался контрольный ген альбумин (ALB). Для количественной оценки кольцевых структур TREC, KREC и контрольного гена ALB использовались серийные разведения лиnearизованной плазмидной ДНК, содержащие вставки TREC, KREC, альбумин соответственно с концентрацией 10^1 , 10^2 , 10^3 , 10^5 копий в 5 мкл.

Реакционная смесь состояла из 12,5 мкл реагента Taq Man Master Mix (Applied Biosystems, США), 6,25 мкл воды и стока праймеров с концентрацией 6 пмоль/л для прямого и обратного праймеров и 4 пмоль/л для

флуоресцентной пробы. Постановка осуществлялась в дублях. Данные анализировались с помощью программного обеспечения Real-time RCR Data Analysis (Bio-Rad, США).

Количество копий TREC и KREC на 1 млн клеток рассчитывалось по формуле:

$$[10^6 \times \text{среднее кол-во TREC (KREC)} / \text{среднее кол-во ALB}/2].$$

За норму принималось содержание TREC более 1000 копий и KREC более 800 копий на 1 миллион мононуклеаров периферической крови [8].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 8. Выявление взаимосвязи между событиями осуществлялось методом корреляционного анализа по Спирмену. Для определения достоверности статистических различий применяли Mann – Whitney U test.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Так как для пациентов с первичным иммунодефицитом, апластической анемией и пациентов с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз» характерна сходная динамика восстановления, данные от трех нозологий анализировали совместно (рис. 1).

Согласно полученным результатам, TREC-позитивные Т-лимфоциты детектируются на 145-е сут. (медиана 642 копии/10⁶ мононуклеаров) и к 180 сут. достигают порога нормальных значений (медиана 1901 копия/10⁶ мононуклеаров) без динамического спада до 365 сут. При этом, по данным иммунофенотипирования CD3+, лимфоциты появляются в периферической крови с 30 сут. (медиана 0,23 *10⁹/л) (рис. 1). Однако

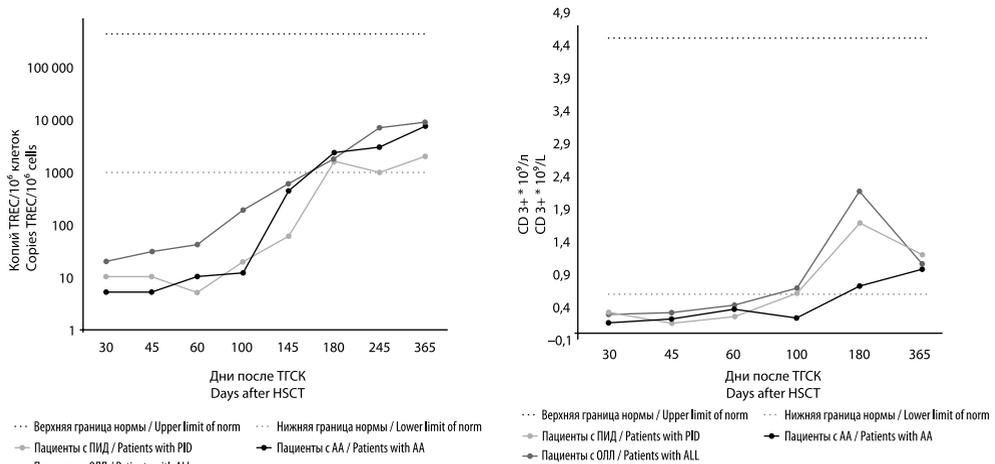


Рис. 1. Динамика количества TREC-позитивных и CD3+ Т-лимфоцитов у пациентов в течение первого года после ТГСК (данные представлены в виде медианы)

Fig. 1. Dynamics of the number of TREC-positive and CD3+ T-lymphocytes in patients during the first year after HSCT (data is presented as median)

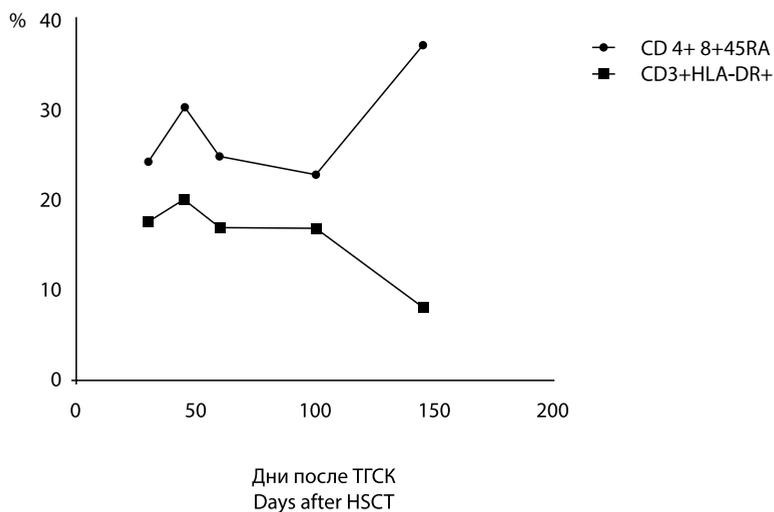


Рис. 2. Динамика содержания наивных CD45RA+ и активированных CD3+HLA-DR+ Т-лимфоцитов после ТГСК

Fig. 2. Dynamics of the content of naive CD45RA + and activated CD3 + HLA-DR + T-lymphocytes after HSCT

большая их часть представлена активированными CD3+HLA-DR+ лимфоцитами. Это свидетельствует о том, что в раннем посттрансплантационном периоде преобладает тимуснезависимый путь иммунного восстановления, который опосредуется донорскими Т-лимфоцитами, содержащимися в трансплантате, и/или клетками самого реципиента, сохранившимися после кондиционирования. В ответ на антигены реципиента Т-лимфоциты активируются и начинают активно пролиферировать, в связи с чем число их увеличивается: таким образом, наблюдается увеличение CD3+ клеток.

Затем число активированных CD3+HLA-DR+ Т-лимфоцитов снижается, а число наивных CD45RA+ увеличивается, что свидетельствует о начале продукции собственных клеток реципиентом (рис. 2).

Таким образом, реконституция Т-клеточного звена иммунитета опосредована как тимуснезависимым механизмом – экспансией зрелой Т-клеточной популяции донорского трансплантата, так и тимусзависимым механизмом – со всеми этапами созревания и дифференцировки. Важным условием восстановления иммунной системы после ТГСК является развитие антиген-специфичных Т-лимфоцитов.

В свою очередь, KREC-позитивные В-лимфоциты начинают детектироваться на 45-е сут. после трансплантации (медиана 180 копий/10⁶ мононуклеаров) и к 100 сут. пересекают порог нормальных значений (медиана 1552 копии/10⁶ мононуклеаров). Со 145-х сут. после ТГСК количество KREC постепенно снижается, а количество В-лимфоцитов увеличивается, что свидетельствует о созревании В-лимфоцитов и эффекте разведения KREC-позитивных лимфоцитов. Если рассматривать

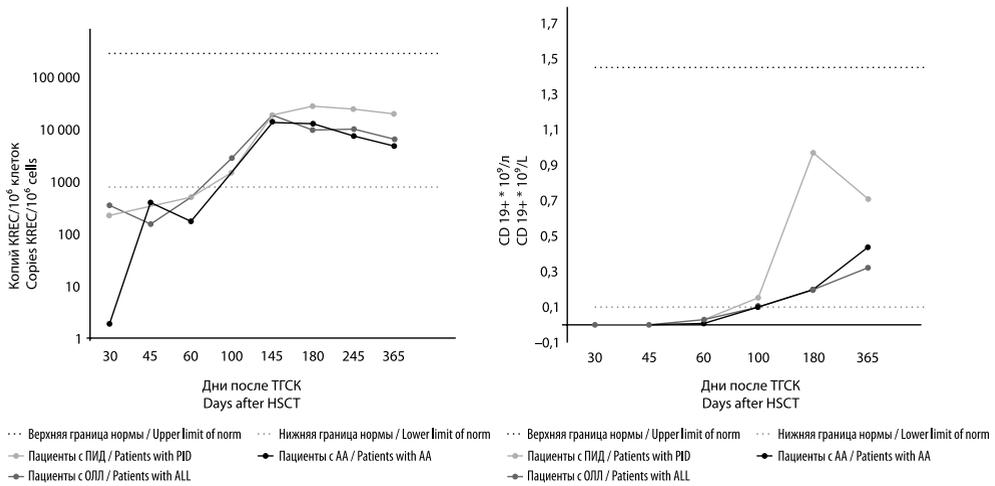


Рис. 3. Динамика количества KREC-позитивных и CD19+ В-лимфоцитов у пациентов в течение первого года после ТГСК (данные представлены в виде медианы)

Fig. 3. Dynamics of the number of KREC-positive and CD19+ B-lymphocytes in patients during the first year after HSCT (data is presented as median)

отдельно кинетику восстановления CD19+ В-лимфоцитов (по результатам использования метода проточной цитометрии), то динамика восстановления оказывается схожей с тенденцией восстановления KREC: на 100-е сут. после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток медиана содержания В-лимфоцитов составила $0,10 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 3). Это свидетельствует о том, что новообразованный пул В-лимфоцитов состоит преимущественно из наивных клеток.

Восстановление клеточного иммунитета зависит от репопуляции наивных Т-лимфоцитов из тимуса. Реконституция наивных Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+CD45RA+ и CD8+CD45RA+ характеризовалась медленной динамикой восстановления до 100 сут. (медиана 26,4%) после ТГСК, показатели оставались достоверно низкими по сравнению с исходным содержанием ($p < 0,01$), затем количество наивных клеток постепенно нарастало и динамика восстановления была схожа с таковой восстановления TREC-позитивных лимфоцитов. К 180 сут. после ТГСК медиана количественных показателей наивных CD45RA+ составила 35,0%.

Для оценки связи между результатами, полученными молекулярным методом и методом проточной цитофлуориметрии, производили сравнения количества TREC и наивных Т-лимфоцитов (CD4+CD45RA+ и CD8+CD45RA+). При этом методом корреляционного анализа была выявлена достоверно значимая сильная взаимосвязь между количеством наивных Т-клеток и TREC ($R=0,94$, $p < 0,01$). В своих исследованиях Douek и соавт. [7] также сообщают о значительной корреляции между уровнем TREC и количеством наивных Т-клеток. Таким образом,

высказано предположение о том, что TREC предсказывает восстановление T-лимфоцитов. Подобные результаты подтверждают и другие публикации [9].

Осуществлено исследование динамики восстановления TREC и KREC-позитивных T- и B-лимфоцитов в зависимости от типа трансплантации.

Согласно полученным результатам, скорость восстановления TREC и KREC-позитивных лимфоцитов не зависит от того, была проведена родственная или неродственная ТГСК.

У пациентов, которые получали трансплантат от родственного донора, TREC-позитивные T-лимфоциты детектируются с 145-х сут. и к 180 сут. достигают порога нормальных значений так же, как у пациентов, получивших трансплантат от неродственного донора. Для KREC-позитивных B-лимфоцитов характерно отсроченное восстановление вплоть до 100 сут. при неродственной трансплантации, в то время как при родственной наблюдался первоначально высокий уровень KREC, со спадом к 60 сут. Однако с 100-х сут. количество KREC достигало диапазона нормальных значений при обоих видах трансплантации (рис. 4).

Двадцать пять из 35 пациентов получали режим кондиционирования со сниженной интенсивностью, и 10 пациентов – миелоаблативное кондиционирование. При исследовании влияния типа кондиционирования на восстановление TREC и KREC у пациентов после трансплантации статистически значимых отличий между двумя группами выявлено не было. Так, медиана TREC на 180-е сут. составила 1500 копий/ 10^6 в группе, в которой пациентам проводилось кондиционирование со сниженной интенсивностью; в группе пациентов, получавших миелоаблативный тип кондиционирования, медиана количества TREC на 180-е сут. составила 1314 копий/ 10^6 . Медиана значений KREC на 100-е сут. после ТГСК

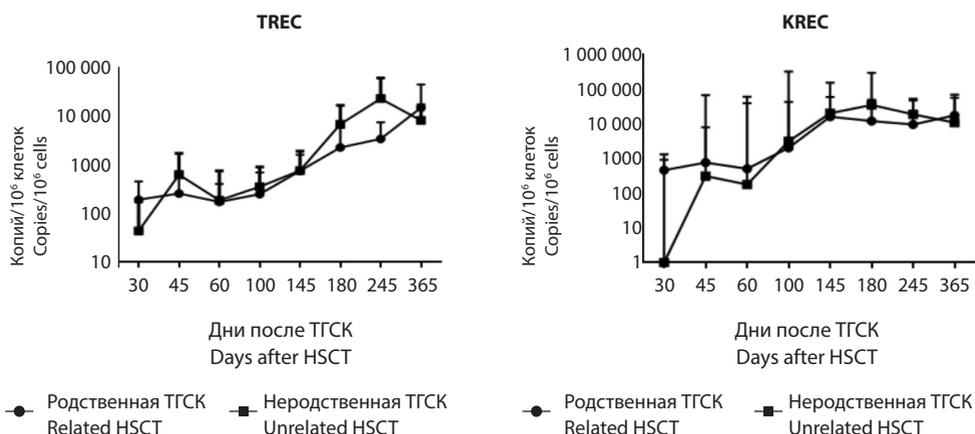


Рис. 4. Динамика TREC и KREC в зависимости от типа алло-ТГСК (данные представлены в виде медианы)

Fig. 4. Dynamics of TREC and KREC depending on the type of allo-TGSC (data is presented as median)

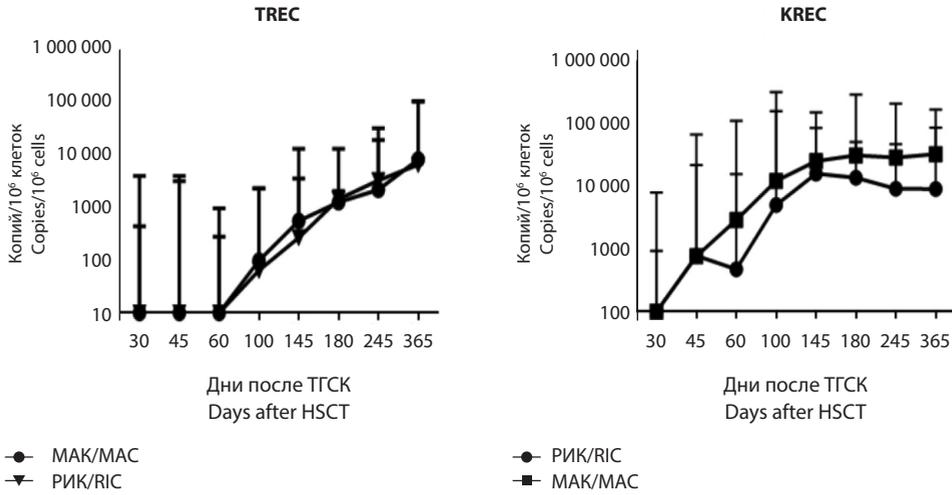


Рис. 5. Динамика TREC и KREC в зависимости от типа кондиционирования (данные представлены в виде медианы)

Fig. 5. Dynamics of TREC and KREC depending on the type of conditioning (data is presented as median)

составила 5157 копий/10⁶ в группе пациентов с кондиционированием низкой интенсивности и 2422 копии/10⁶ – в группе пациентов, получавших миелоаблативное кондиционирование (рис. 5). Однако, согласно результатам D. Sairafi и соавт., пациенты, которые получали МАК до ТГСК, показывали более низкие значения TREC во всех временных точках [7].

Далее было проанализировано влияние источника гемопоэтической стволовой клетки на реконституцию Т- и В-лимфоцитов (рис. 6). Для исследуемых пациентов в качестве трансплантата применялись костный мозг (КМ) – 20, пуповинная кровь (ППК) – 5 и периферическая стволовая клетка (ПСК) – 10. Более высокие значения TREC наблюдались у пациентов, у которых в качестве гемопоэтического материала использовалась ППК, вплоть до 245 сут. (медиана 4777 копий/10⁶), в сравнении с пациентами, у которых источником трансплантата был КМ (медиана 2711 копий/10⁶). Однако к 365 сут. количество копий TREC у реципиентов костного мозга (медиана 8063 копий/10⁶) превышало количество TREC-позитивных лимфоцитов пациентов после ТГСК пуповинной крови (медиана 3652 копий/10⁶).

В свою очередь, у реципиентов ППК наблюдалось наибольшее количество KREC-позитивных лимфоцитов, медиана значений уже с 60 сут. составила 1470 копий/10⁶ мононуклеаров. Реконституция наивных В-клеток у реципиентов КМ была более медленной. KREC-позитивные В-лимфоциты находились в диапазоне нормальных значений только ближе к 100 сут. (медиана 2604 копий/10⁶). Вплоть до 365 сут. количество копий KREC было большим у реципиентов ППК (медиана 8539 копий/10⁶) в сравнении с реципиентами КМ (медиана 7727 копий/10⁶). Несмотря на то, что достоверных различий выявлено не было, более

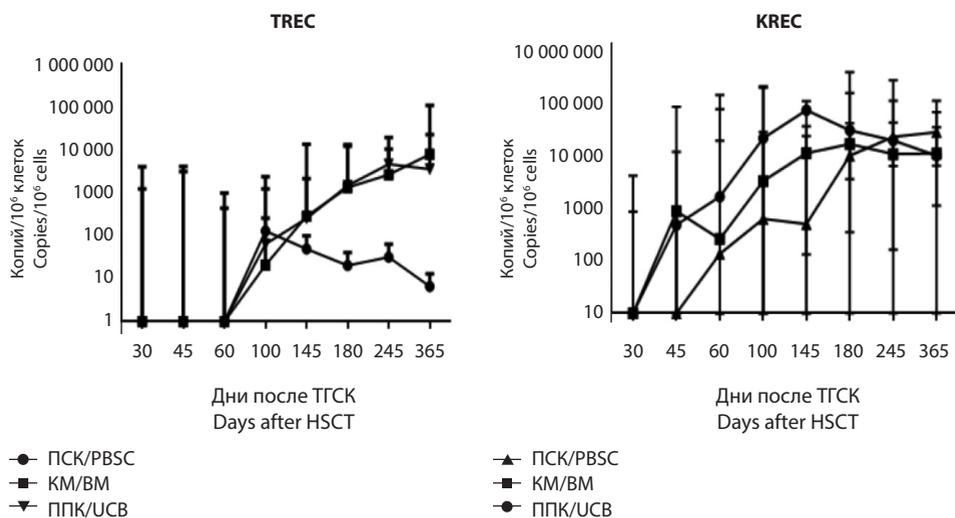


Рис. 6. Динамика TREC и KREC в зависимости от источника гемопоэтического материала (данные представлены в виде медианы)

Fig. 6. Dynamics of TREC and KREC depending on the source of hematopoietic material (data is presented as median)

высокие темпы восстановления как T-, так и В-лимфоцитов наблюдались при использовании в качестве трансплантата пуповинной крови (ППК) (рис. 6). Наихудшие результаты в иммунной реконституции после ТГСК были получены с применением пересадки костного мозга.

Полученные в ходе проведенного исследования результаты согласуются с данными других исследователей, которые показали, что TREC достигают порога нормальных значений к 180 сут. и KREC – к 100–180 сут. [7]. Одни авторы отмечают, что иммунное восстановление происходит быстрее, если в качестве гемопоэтического материала используется костный мозг [9], другие – что наиболее быстрые темпы восстановления достигаются при использовании в качестве трансплантата пуповинной крови за счет высокого содержания в ней наивных клеток [10]. В выполненном нами исследовании установлено, что более высокие темпы восстановления как T-, так и В-лимфоцитов наблюдаются у реципиентов пуповинной крови. По данным различных авторов, лучшие результаты восстановления наблюдались при использовании в качестве источника гемопоэтического материала пуповинной крови, что обусловлено отсутствием антиген-специфичных лимфоцитов, высоким содержанием гемопоэтических стволовых CD34+ клеток и наивных лимфоцитов [7, 11].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамика количества TREC и KREC у пациентов с диагнозом ПИД, АА, ОЛЛ не имеет достоверных различий.

Установлено, что после аллогенной ТГСК наивные В-лимфоциты восстанавливаются значительно быстрее (с 45–60 сут.), достигая порога нормальных значений к 100 сут. по сравнению с наивными Т-лимфоцитами,



которые начинают появляться в периферической крови со 145-х сут. и пересекают порог нормальных значений к 180 сут.

Установлено, что тип кондиционирования не влияет на восстановление TREC и KREC-положительных лимфоцитов у пациентов после ТГСК.

Скорость восстановления TREC и KREC-позитивных лимфоцитов не зависит от того, была проведена родственная или неродственная ТГСК.

Источник трансплантата оказывает влияние на темпы восстановления наивных Т- и В-лимфоцитов, однако достоверных различий в соответствующих показателях не выявлено.

Количественная оценка TREC и KREC является достаточно простым методом, который может быть адаптирован к рутинному клиническому применению мониторинга иммунного восстановления в критический первый год после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Данный метод дает возможность оценить истинное восстановление адаптивного звена иммунитета, что предоставляет возможность выявить пациентов с дефицитом Т- и В-лимфоцитов на ранней стадии и тем самым предотвратить развитие инфекционных осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Mackall C., Fry T., Gress R. (2009) *Background to hematopoietic cell transplantation, including post-transplant immune recovery* (electronic journal), vol. 44, pp. 457–462. Available at: <https://www.nature.com/articles/bmt2009255.pdf> (accessed February 15, 2020).
2. Sottini A., Ghidini C., Zanotti C. (2010) Simultaneous quantification of recent thymic T-cell and bone marrow B-cell emigrants in patients with primary immunodeficiency undergone to stem cell transplantation. *Clinical Immunology*, 136, pp. 217–227.
3. Gaballa A., Sundin M., Stikvoort A. (2016) T cell receptor excision circle (TREC) monitoring after allogeneic stem cell transplantation; a predictive marker for complications and clinical outcome. *International Journal Molecular Sciences*, 17, pp. 1–16.
4. Geenen V., Poulin J.F., Dion M.L., Martens H., Castermans E., Hansenne I. (2003) Quantification of T cell receptor rearrangement excision circles to estimate thymic function: an important new tool for endocrine-immune physiology. *Journal of Endocrinology*, vol. 176, pp. 305–311.
5. Corre E., Carmagnat M., Busson M. (2010) Long-term immune deficiency after allogeneic stem cell transplantation: B-cell deficiency is associated with late infections. *Haematologica*, vol. 95, pp. 1025–1029.
6. Haddad E., Landais P., Friedrich W. (1998) Long-term immune reconstitution and outcome after HLA-nonidentical T-cell-depleted bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency: a European retrospective study of 116 patients. *Blood*, no 91, pp. 46–53.
7. Douek D.C., Vescio R.A., Betts M.R., Brenchley J.M., Hill B.J., Zhang L., Berenson J.R., Collins R.H., Koup R.A. (2000) Assessment of thymic output in adults after haematopoietic stem-cell transplantation and prediction of T-cell reconstitution. *Lancet*, vol. 355, pp. 75–81.
8. Sairafi D., Mattsson J., Uhlin M., Uzunel M. (2012) Thymic function after allogeneic stem cell transplantation is dependent on graft source and predictive of long term survival. *Clinical Immunology*, vol. 142, no 3, pp. 343–350.
9. Styoganceva M., Polyakova E., Gur'yanova I., Sakovich I., SHarapova S., Aleshkevich S., ZHarankova YU., Minakovskaya N., Belevcev M., Alejnikova O. (2018) *Metod opredeleniya kol'cevyyh molekul DNK TREC i KREC dlya ocenki funkcional'nogo sostoyaniya immunnogo sistema u pacientov detskogo vozrasta. Instrukciya po primeneniyu: utv. Min-vom zdравоохранения Resp. Belarus' 30.11.2018. Registracionnyj № 133-1118* [Method of determination of the DNA circle molecules TREC and KREC for assessment of the functional state of the immune system in pediatric patients. Instructions for use: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on November 30, 2018. Registration number – 133-1118].
10. Mensen A., Ochs C., Stroux A. (2013) Utilization of TREC and KREC quantification for the monitoring of early T- and B-cell neogenesis in adult patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of translational medicine*, vol. 11, pp. 1–9.
11. Politikos I., Vassiliki A., Boussiotis (2014) The role of the thymus in T-cell immune reconstitution after umbilical cord blood transplantation. *Blood*, vol. 124, no 22, pp. 201–211.
12. Talvensaari K., Clave E., Douay C., Rabian C., Garderet L., Busson M., Garnier F., Douek D., Gluckman E., Charron D. (2002) *A broad T-cell repertoire diversity and an efficient thymic function indicate a favorable long-term immune reconstitution after cord blood stem cell transplantation* (electronic journal), vol. 99, pp. 1458–1464. Available at: <https://ashpublications.org/blood/article-lookup/doi/10.1182/blood.v99.4.1458.pdf> (accessed February 15, 2020).

Поступила/Received: 06.04.2020

Контакты/Contacts: polyakovakat86@gmail.com