

СКРИНИНГОВАЯ ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Сафронова Э. А.^{1,3},
Рябова Л. В.¹,
Сарапульцев Г. П.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Россия.

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия.

³ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия.

SCREENING ASSESSMENT OF THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Safronova E. A. ^{a, c},
Ryabova L. V. ^a,
Sarapultsev G. P. ^b

^a Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

^b Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia.

^c University of Innovation and Continuing Education of the State Research Center – Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia.

Резюме

Целью работы было определение различий в клинической картине и иммунологическом статусе у больных с ОКС и ПКС с учетом уровня TREC в периферической крови.

Материалы и методы. Обследовано 32 пациента в возрасте от 40 до 65 лет с острым коронарным синдромом (ОКС) и перенесенным ранее COVID-19 от 6 до 18 месяцев. Всем пациентам выполнялась коронароангиография и проводилось стентирование коронарных артерий. Для определения уровней TREC в периферической крови использовали набор реагентов «TREC/KREC-AMP PS» (ФБУН НИИ Пастера, Санкт-Петербург). Для определения изучаемых субпопуляций лимфоцитов периферической крови использовали реактивы компании Beckman Coulter (США) - TetraChrome. Анализ образцов исследовали на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, США).

Результаты и обсуждение. Из числа пациентов с ОКС и ПКС содержание TREC определено 32 больным, из них с нестабильной стенокардией было 28 лиц, а с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST – 3. Пациентов разделили на группы в зависимости от содержания TREC: с пониженным уровнем TREC (одна группа) и нормальным (вторая группа). Что касается KREC, то следует отметить, что только у одного больного из исследуемых был снижен показатель, у остальных в пределах нормы, поэтому в нашей работе у лиц с ОКС и ПКС мы не нашли влияние KREC на их клинические и иммунологические особенности. Лиц со сниженными TREC регистрировалось меньшее относительное и абсолютное число Т-хелперов ($p < 0,01$), был ниже иммунорегуляторный индекс ($p < 0,01$). В то же время отмечалось в этой группе пациентов увеличение относительного ($p < 0,01$) и абсолютного числа Т-цитотоксических клеток ($p < 0,05$), а также процентного содержания Т-НК-лимфоцитов ($p < 0,05$). Также у больных первой группы имелась тенденция к повышению НК-лимфоцитов и снижению В-

лимфоцитов (CD3⁺ CD19⁺). **Выводы:** У пациентов с острым коронарным синдромом и ПКС со сниженными TREC наблюдалась более тяжелая клиническая картина, но учитывая, что выборка пока не очень значительная, планируется дальнейшее исследование таких больных и при большем наборе пациентов возможно добавятся достоверности тех изменений к которым выявлена пока тенденция. Выявление нарушений при помощи предложенных скрининговых методов требует формирования подходов для иммунокоррекции таких нарушений, которые в настоящее время в кардиологии только обсуждаются.

Ключевые слова: TREC; KREC; Covid-19; острый коронарный синдром; лимфоциты; иммунная система; стентирование коронарных артерий.

Abstract

The aim of the work was to determine the differences in the clinical picture and immunological status in patients with ACS and PCS taking into account the level of TREC in the peripheral blood.

Materials and methods. A total of 32 patients aged 40 to 65 years with acute coronary syndrome (ACS) and a history of COVID-19 from 6 to 18 months were examined. All patients underwent coronary angiography and stenting of the coronary arteries. To determine TREC levels in peripheral blood, the TREC/KREC-AMP PS reagent kit (Pasteur Research Institute, St. Petersburg) was used. To determine the studied subpopulations of peripheral blood lymphocytes, Beckman Coulter (USA) reagents - TetraChrome were used. The analysis of samples was studied on a Navios™ flow cytometer (Beckman Coulter, USA).

Results and discussion. Of the patients with ACS and SCS, the TREC content was determined in 32 patients, including 28 with unstable angina and 3 with acute myocardial infarction without ST segment elevation. The patients were divided into groups depending on the TREC content: with a reduced TREC level (one group) and normal (the second group). As for KREC, it should be noted that only one patient from the subjects had a reduced indicator, while the rest had it within the normal range, therefore, in our work, we did not find the effect of KREC on clinical and immunological features of individuals with ACS and SCS. Individuals with reduced TREC had a lower relative and absolute number of T-helpers ($p<0.01$), and the immunoregulatory index was lower ($p<0.01$). At the same time, an increase in the relative ($p<0.01$) and absolute number of T-cytotoxic cells ($p<0.05$), as well as the percentage of T-NK lymphocytes ($p<0.05$) was noted in this group of patients. Also, in patients of the first group, there was a tendency to an increase in NK lymphocytes and a decrease in B lymphocytes (CD3- CD19+).

Conclusions: Patients with acute coronary syndrome and PCOS with reduced TREC had a more severe clinical picture, but given that the sample is not very significant yet, further study of such patients is planned and with a larger set of patients, the reliability of those changes to which

the trend has been identified so far may be added. Detection of disorders using the proposed screening methods requires the formation of approaches to immunocorrection of such disorders, which are currently only being discussed in cardiology.

Keywords: TREC; KREC; Covid-19; acute coronary syndrome; lymphocytes; immune system; coronary artery stenting.

1 Введение

Введение. При постковидном синдроме, в том числе и у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) выявлены различные нарушения Т- и В- звена иммунитета и NK-клеток [7]. Исследование полноценного иммунного статуса очень дорогостоящи и поэтому мы начали поиск вариантов оценки скрининговыми методами, к которым относятся молекулы кольцевой ДНК Т-рецепторных эксцизионных колец (TREC), каппа-делеционных рекомбинационных эксцизионных колец (KREC) и исследования с использованием тетр (CD 45⁺, 3⁺, 4⁺, 8⁺ и CD 45⁺, 16-56⁺, 19⁺), которые позволяют определять основные субпопуляции Т, В и NK-лейкоцитов, как наиболее часто встречающиеся нарушения при постковиде [1]. В настоящей ситуации повышается число взрослых лиц с различными иммунодефицитами, в том числе первичными. В работе Сайтгалиной М.А. и др. [4] найдена статистически значимая разница в содержании TREC в группах разных возрастов. При ВИЧ-инфекции наблюдалось значимое падение достоверное снижение уровней TREC и KREC при длительном течении ВИЧ-инфекции [3].

В работе М.А. Сайтгалиной и др. [5] показано, что молекулярными маркерами степени выраженности Т- и В-лимфопений может быть содержание в периферической TREC и KREC. TREC и KREC можно считать количественным маркером недифференцированных Т- и В-клеток в центральных лимфоидных органах и Т- и В-лимфоцитов на периферии. У 63,7% скончавшихся от COVID-19 больных содержание молекул TREC/KREC было ниже возрастных норм. TREC и CD-3,4 снижались у части пациентов с постковидным синдромом [1]. Также в исследовании Зурочки А.В. и др. показана дисфункция иммунной защиты в Т-клеточном звене больных с постковидным синдромом (ПКС), что возможно обусловлено нарушением образования Т-клеток в вилочковой железе. Длительное снижение уровня TREC в крови воздействует на иммунитет пациентов и требует иммунокорригирующего лечения. В то же время у лиц с ОКС и ПКС это не исследовалось прежде, поэтому актуальным было изучить у пациентов ОКС TREC и KREC и тетр (CD 45⁺, 3⁺, 4⁺, 8⁺ и CD 45⁺, 16-56⁺, 19⁺).

Целью работы было определение различий в клинической картине и иммунологическом статусе у больных с ОКС и ПКС с учетом уровня TREC в периферической крови.

2 Материалы и методы

Обследовано 32 пациента в возрасте от 40 до 65 лет с острым коронарным синдромом (ОКС) и болевшими прежде COVID-19 от 6 до 18 месяцев назад. Всем пациентам выполнялась коронароангиография и проводилось стентирование коронарных артерий. Также определяли общепринятые лабораторные показатели, инструментальное обследование, в том числе электрокардиографию, доплер-эхокардиографию.

Для определения уровней TREC в периферической крови определяли численную мультиплексную ПЦР параллельно с амплификацией целевого

фрагмента ДНК TREC и фрагментов двух нормировочных генов HPRT и RPP30, применяя набор реагентов «TREC/KREC-AMP PS» (ФБУН НИИ Пастера, Санкт-Петербург) [6]. Те данным, которые были получены, сопоставляли с нормальными значениями в зависимости от возраста [4].

При регистрации исследуемых субпопуляций лимфоцитов крови применяли реактивы компании Beckman Coulter (США) - TetraChrome. При определении Т-лимфоцитов (фенотип $CD3^+CD19^-$), В-лимфоцитов (фенотип $CD3^-CD19^+$), NK-клеток (фенотип $CD3^-CD56^+CD16^+$) и Т-NK лимфоцитов (фенотип $CD3^+CD56^+CD16^-$) использовали моноклональные антитела: CD45-FITC, CD56-RD1+CD16-PE, CD19-ECD и CD3-PC5. При регистрации Т-хелперов $CD3^+CD4^+$ и цитотоксических Т-лимфоцитов $CD3^+CD8^+$ применяли антитела CD45-FITC, CD4-RD1, CD8-ECD и CD3-PC5. Анализ образцов исследовали на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, США) [8].

3 Результаты и обсуждение

Из числа пациентов с ОКС и ПКС содержание TREC определено 32 больным, из них с нестабильной стенокардией было 28 лиц, а с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ОИМ бпST) – 3. Пациентов разделили на группы в зависимости от содержания TREC: с пониженным уровнем TREC (одна группа) и нормальным (вторая группа). Что касается KREC, то следует отметить, что только у одного больного из исследуемых был снижен показатель, у остальных в пределах нормы, поэтому в нашей работе у лиц с ОКС и ПКС мы не нашли влияние KREC на их клинические и иммунологические особенности.

При сопоставлении лиц с ОКС и ПКС в зависимости от содержания TREC, необходимо зафиксировать, что была достоверная разница в содержании этого параметра между сравниваемыми группами ($p<0,05$) – таблица 1.

Были проанализированы клинические, лабораторные и инструментальные показатели у пациентов со сниженным количеством TREC (1 группа) и нормальным содержанием TREC (2 группа).

Пациенты обеих групп не отличались по возрасту, давности перенесенного COVID-19, продолжительности госпитализации. Что касается поражения легочной ткани при COVID-19, то в первой группе КТ-1 (до 25%) было выше, чем у лиц 2 группы: 37,5% пациентов и 20,83%, соответственно. Также было меньше отсутствие КТ-признаков ковидной пневмонии: у лиц с пониженными TREC 50%, в то время как у больных с повышенными TREC – 66,67%. Регистрировалось достоверное увеличение риска по Грейс ($p<0,05$) у лиц с низкими TREC. В настоящую госпитализацию обращает на себя внимание больший процент установления 2 стентов у больных с низкими TREC: 25% против 16,67%, соответственно. У одного пациента из 1 группы было имплантировано 4 стента в отличие от лиц с нормальными TREC. Сохранная ФВ преобладала у больных 2 группы, промежуточная и низкая ФВ

превалировали у пациентов пониженными TREC (37,5 и 25%, соответственно). Имелась тенденция к увеличению тропонина у больных 1 группы. ОИМ на момент настоящей госпитализации был у 1 больного среди лиц с низкими TREC (12,5%) и у 2 пациентов с нормальными TREC (8,33%). Таким образом, согласно полученным данным, более тяжелая в клиническом плане была когорта пациентов с пониженными TREC.

В таблице 2 представлены сравнительные особенности иммунных показателей в зависимости от содержания TREC.

У лиц со сниженными TREC регистрировалось меньшее относительное и абсолютное число Т-хелперов ($p < 0,01$), был ниже иммунорегуляторный индекс ($p < 0,01$). В то же время отмечалось в этой группе пациентов увеличение относительного ($p < 0,01$) и абсолютного числа Т-цитотоксических клеток ($p < 0,05$), а также процентного содержания Т-НК-лимфоцитов ($p < 0,05$). Также у больных первой группы имелась тенденция к повышению НК-лимфоцитов и снижению В-лимфоцитов ($CD3^+ CD19^+$).

4 Обсуждение полученных результатов

Предложенная система оценки позволяет выявить нарушения иммунной системы у больных ОКС (пациенты с ПКС и ОКС с низкими TREC). Учитывая, что выборка пока не очень значительная, планируется дальнейшее исследование таких больных и при большем наборе пациентов возможно добавятся достоверности тех изменений к которым выявлена пока тенденция. То есть предложенная система скрининга работает и может быть предложена для широкого применения. Выявление нарушений при помощи предложенных скрининговых методов требует формирования подходов для иммунокоррекции таких нарушений, которые в настоящее время в кардиологии только обсуждаются [9].

5 Выводы:

1. У пациентов с острым коронарным синдромом и ПКС со сниженными TREC наблюдалась более тяжелая клиническая картина, но учитывая, что выборка пока не очень значительная, планируется дальнейшее исследование таких больных и при большем наборе пациентов возможно добавятся достоверности тех изменений, к которым выявлена пока тенденция.

2. Выявление нарушений при помощи предложенных скрининговых методов требует формирования подходов для иммунокоррекции таких нарушений, которые в настоящее время в кардиологии только обсуждаются.

Работа выполнена по теме Гос. заданий ИИФ УрО РАН «Имунофизиологические и патофизиологические механизмы регуляции и коррекции функций организма» № гос. регистрации 122020900136-4, НИИВИ «ВИРОМ» «Изучение механизмов формирования хронической вирусной инфекции у пациентов с постковидным синдромом и нарушением функций иммунной системы. Разработка патогенетических подходов к эффективной профилактике и иммунокоррекции выявленных нарушений у пациентов с «постковидным синдромом» № гос. регистрации 124031500020-4

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОКС и постковидным синдромом в зависимости от содержания TREC.

Table 1. Clinical characteristics of patients with ACS and post-COVID syndrome depending on the content of TREC.

показатель indicator	TREC пониженные (n=8) TREC decreased (n=8)	TREC нормальные (n=24) TREC normal (n=24)	T	p
TREC	5,23±2,17	196,26±46,44	2,35	0,013
поражение легочной ткани по компьютерной томографии (КТ), % lung tissue damage according to computed tomography (CT), %				
не было поражения (0%) there was no defeat (0%)	4 (50,00%)	16 (66,67%)		
КТ-1 (до 25%) СТ-1 (up to 25%)	3 (37,50%)	5 (20,83%)		
Риск по Грейс, баллы Risk by Grace, points	107,63±6,90	92,58±5,17	1,53	0,049
количество установленных стентов в настоящую госпитализацию number of stents installed during current hospitalization				
0	4 (50%)	10 (41,67%)		
1	1 (12,5%)	9 (37,5%)		
2	2 (25%)	4 (16,67%)		
3	0	1 (4,17%)		
4	1 (12,5%)	0		
Фракция выброса (Симпсон), % Ejection fraction (Simpson), %				
сохранная (более 50%) preserved (more than 50%)	3 (37,5%)	15 (62,5%)		

промежуточная (40-49%) intermediate (40-49%)	3 (37,5%)	6 (25%)		
низкая (менее 40%) low (less than 40%)	2 (25%)	3 (12,5%)		

Таблица 2. Сопоставление Т- и В-клеточного звена иммунитета и НК-клеток у пациентов ОКС и постковидным синдромом в зависимости от числа TREC.
Table 2. Comparison of T- and B-cell immunity and NK cells in patients with ACS and post-COVID syndrome depending on the number of TREC.

Показатель Indicator	TREC понижены (n=8) TREC decreased (n=8)	TREC нормальные (n=24) TREC normal (n=24)
TREC	3,83±1,85 p ₁₋₂ <0,018	194,99±46,65
Т-хелперы (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺), % T-helpers (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺), %	32,78±4,17 p ₁₋₂ <0,003	45,62±2,04
Т-хелперы (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺), 10 ⁶ кл/л T-helpers (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺), 10 ⁶ cells/l	495,28±56,69 p ₁₋₂ <0,006	828,92±65,59
Т-цитотоксические (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺), % T-cytotoxic (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺), %	38,83±3,83 p ₁₋₂ <0,003	27,27±1,76
Т-цитотоксические (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺), 10 ⁶ кл/л T-cytotoxic (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺), 10 ⁶ cells/l	635,86±113,51 p ₁₋₂ <0,043	479,79±34,86
Иммуnoreгуляторный индекс(Тх/Тс) Immunoregulatory index (Тх/Тс)	0,93±0,26 p ₁₋₂ <0,004	1,87±0,16

T-NK лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD 16 ⁺ CD 56 ⁺), %	6,48±1,32 p ₁₋₂ <0,05	4,33±0,59
T-NK lymphocytes (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD 16 ⁺ CD 56 ⁺), %		

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Сафронова Элеонора Аркадьевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; преподаватель кафедры терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия;

адрес: 454141 г. Челябинск, ул. Воровского, 64;

телефон: 8982313471;

e-mail: safronovaeleonora68@gmail.com

Safronova Eleonora Arkadievna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; teacher of the Department of Therapy of the University of Innovation and Continuing Education of the State Research Center – Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;

address: 454141 Chelyabinsk, Vorovskogo st., 64;

telephone: 8982313471;

e-mail: safronovaeleonora68@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Рябова Лиана Валентиновна, д.м.н., доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

телефон: 89512605635;

e-mail: lianarabowa@rambler.ru

Ryabova Liana Valentinovna, MD, Associate Professor, Professor of the Department of Life Safety, Disaster Medicine, Emergency Medicine, Federal State

Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation;
telephone: 89512605635;

e-mail: liantarabowa@rambler.ru

Сарапульцев Герман Петрович, очный аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия;

телефон: 8(912)613-87-81;

e-mail: dr.sarapultsev@yandex.ru

Sarapultsev German Petrovich, MD, postgraduate Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia;

telephone: 8(912)613-87-81;

e-mail: dr.sarapultsev@yandex.ru

Блок 3. Метаданные статьи

**СКРИНИНГОВАЯ ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С
ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ**

**SCREENING ASSESSMENT OF THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH
ACUTE CORONARY SYNDROME**

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

СКРИНИНГ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ОКС

IMMUNITY SCREENING IN PATIENTS WITH ACS

Ключевые слова: TREC; KREC; Covid-19; острый коронарный синдром; лимфоциты; иммунная система; стентирование коронарных артерий.

Keywords: TREC; KREC; Covid-19; acute coronary syndrome; lymphocytes; immune system; coronary artery stenting.

Иммунологические чтения в Челябинске.

Количество страниц текста – 3,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 0.

29.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	Зурочка А.В., Добрынина М.А., Сафронова Э.А., Зурочка В.А., Зуйкова А.А., Сарапульцев Г.П., Забков О.И., Мосунов А.А., Верховская М.Д., Дукардт В.В., Фомина Л.О., Костоломова Е.Г., Останкова Ю.В., Кудрявцев И.В., Тотолян А.А. Нарушения Т-клеточного звена иммунитета через 6-12 месяцев после острой фазы коронавирусной инфекции: скрининговое исследование // Инфекция и иммунитет. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 756-768.	Zurochka A.V., Dobrynina M.A., Safronova E.A., Zurochka V.A., Zuykova A.A., Sarapultsev G.P., Zabkov O.I., Mosunov A.A., Verkhovskaya M.D., Dukardt V.V., Fomina L.O., Kostolomova E.G., Ostankova Yu.V., Kudryavtsev I.V., Totolyan A.A. Disturbances in the T-cell component of immunity 6-12 months after the acute phase of coronavirus infection: a screening study. <i>Infection and immunity</i> , 2024, Vol. 14, no. 4, pp. 756-768.	DOI 10.15789/2220-7619-AIT-17646. – EDN NIYIKR
2.	Зурочка А.В. Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2018.-720с.	Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshev V.A. Flow cytometry in biomedical research. Ekaterinburg: RIO UB RAS, 2018.-720s.	ISBN 978-5-7691-2374-0

3.	Останкова Ю.В., Сайтгалина М.А., Арсентьева Н.А., Тотолян А.А. Оценка уровней TREC/KREC у ВИЧ-инфицированных лиц // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2024. – Т. 16, №2. – С. 51-59.	Ostankova Yu.V., Saitgalina M.A., Arsentieva N.A., Totolian A.A. Evaluation of TREC/KREC levels in HIV-infected individuals. <i>HIV Infection and Immunosuppressive Disorders</i> , 2024, Vol. 16, no 2, pp. 51-59. (In Russ.)	doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-51-59
4.	Сайтгалина М.А., Любимова Н.Е., Останкова Ю.В., кузнецова Р.Н., Тотолян А.А.Определение референтных интервалов циркулирующих в крови эксцизионных колец TREC и KREC у лиц старше 18 лет // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24, № 6. – С. 1227-1236.	Saytgalina M.A., Lyubimova N.E., Ostankova Yu.V., Kuznetsova R.N., Totolian A.A. Determination of reference intervals of circulating TREC and KREC excision rings in individuals over 18 years of age. <i>Medical Immunology</i> , 2022, Vol. 24, no. 6, pp. 1227-1236.	DOI 10.15789/1563-0625-DOR-2587. - EDN CRSMAV.
5.	Сайтгалина М.А., Останкова Ю.В., Арсентьева Н.А., Коробова З.Р., Любимова Н.Е., Кащенко В.А., Куликов А.Н., Певцов Д.Э., Станевич О.В., Черных Е.И., Тотолян А.А. Значимость определения уровней молекул TREC и KREC в периферической крови для прогноза исхода заболевания COVID-19 в острый период // Российский	Saytgalina M.A., Ostankova Yu.V., Arsentieva N.A., Korobova Z.R., Lyubimova N.E., Kashchenko V.A., Kulikov A.N., Pevtsov D.E., Stanevich O.V., Chernykh E.I., Totolyan A.A. The significance of determining the levels of TREC and KREC molecules in peripheral blood for predicting the outcome of COVID-19 disease in the acute period.	DOI 10.46235/1028-7221-14714-LOT. – EDN NHCJOC

	иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 611-618.	<i>Russian Immunological Journal, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 611-618.</i>	
6.	Сайтгалина М.А., Останкова Ю.В., Любимова Н.Е., Семенов А.В., Кузнецова Р.Н., Тотолян А.А. Модифицированный метод количественного определения уровней TREC и KREC в периферической крови у больных с иммунодефицитными состояниями // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 5. - С. 981–996.	Saytgalina M.A., Ostankova Yu.V., Lyubimova N.E., Semenov A.V., Kuznetsova R.N., Totolyan A.A. Modified method for quantitative determination of TREC and KREC levels in peripheral blood in patients with immunodeficiency states. <i>Infection and immunity. 2022. Vol. 12, no. 5, pp. 981–996.</i>	DOI 10.15789/2220-7619-MMF-2039. – EDN GWNALS.
7.	Сафронова Э.А., Рябова Л.В. Особенности Т-клеточного звена иммунитета у больных с острым коронарным синдромом, болевших и не болевших COVID-19, в зависимости от содержания натуральных киллеров // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 3. – С. 389-396.	Safronova E.A., Ryabova L.V. Features of the T-cell link of immunity in patients with acute coronary syndrome, who had and did not have COVID-19, depending on the content of natural killers. <i>Russian Journal of Immunology, 2023, Vol. 26, no. 3, pp. 389-396.</i>	DOI 10.46235/1028-7221-9640-FOT. – EDN CRDXIF.
8.	Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с	Khaidukov S.V., Baidun L.A., Zurochka A.V., Totolyan A.A. Standardized technology “Study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorimeter	eLIBRARY ID: 22801164 EDN: TEYXIL

	применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» // Российский иммунологический журнал. – 2014. - Т. 8 (17), №4. - С.974-992.	analyzers”. <i>Russian Journal of Immunology</i> , 2014, Vol. 8 (17), no. 4, pp. 974-992.	
9.	Greca E, Kacimi O, Poudel S, Wireko AA, Abdul-Rahman T, Michel G, Marzban S, Michel J. Immunomodulatory effect of different statin regimens on regulatory T-cells in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother</i> , 2023. 2 February, Vol. 9, no 2, pp.122-128.	Greca E, Kacimi O, Poudel S, Wireko AA, Abdul-Rahman T, Michel G, Marzban S, Michel J. Immunomodulatory effect of different statin regimens on regulatory T-cells in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother</i> , 2023. 2 February, Vol. 9, no 2, pp.122-128.	doi: 10.1093/ehjcvp/pvac047. P MID: 36047962.