

ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ TREC И KREC У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ НА РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ

Бурмистрова Л.Ф., Петров М.В., Прокофьев И.А., Гербель М.Н., Антропова Н.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет», Пенза, Российская Федерация, e-mail: mikh.petrov1@yandex.ru

Часто болеющие дети представляют значимую клиническую группу, характеризующуюся повышенной восприимчивостью к респираторным инфекциям. Современные исследования все больше внимания уделяют долгосрочным последствиям частых инфекций и сопутствующей иммунной дисрегуляции. Показатели TREC (T-cell Receptor Excision Circles) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circles) являются надежными биомаркерами выхода T- и B-лимфоцитов из тимуса и костного мозга, отражая потенциал адаптивного иммунитета. Цель исследования – оценить существующие доказательства влияния сниженных уровней TREC и KREC у детей из группы часто болеющих детей на риск развития патологии сердечно-сосудистой системы в отдаленном периоде, изучить потенциальные механизмы развития заболевания, клинические и прогностические аспекты. Настоящий обзор литературы, основанный на анализе 50 научных публикаций за последнее десятилетие (2015-2025 гг.), систематизирует данные о взаимосвязи сниженных уровней TREC/KREC у часто болеющих детей с риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы в отдаленной перспективе. Обзор демонстрирует, что иммунная дисфункция, маркируемая низкими показателями TREC/KREC, ассоциирована с хроническим субклиническим воспалением, эндотелиальной дисфункцией и метаболическими нарушениями, которые являются установленными предвестниками атеросклероза, артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний в отдаленном периоде. Хотя прямых доказательств причинно-следственной связи TREC/KREC → сердечно-сосудистые заболевания у детей еще недостаточно, совокупность данных указывает на важность оценки иммунного статуса (включая TREC/KREC) у часто болеющих детей как потенциального предиктора кардиоваскулярного риска во взрослом возрасте, обосновывая необходимость длительного мониторинга и разработки превентивных стратегий.

Ключевые слова: часто болеющие дети, TREC, KREC, иммунная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, кардиоваскулярный риск, долгосрочные последствия.

THE EFFECT OF TREC AND KREC INDICATORS IN FREQUENTLY ILL CHILDREN ON THE RISK OF DEVELOPING CARDIOVASCULAR PATHOLOGY: A SYSTEMATIC REVIEW OF CURRENT DATA

Burmistrova L.F.¹, Petrov M.V.¹, Prokofiev I.A.¹, Gerbel M.N.¹, Antropova N.V.¹

*Penza State Unive Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Penza State University",
Penza, Russian Federation, e-mail: mikh.petrov1@yandex.ru*

Frequently ill children represent a significant clinical group characterized by increased susceptibility to respiratory infections. Current research is increasingly focusing on the long-term consequences of frequent infections and associated immune dysregulation. TREC (T-cell Receptor Excision Circles) and KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circles) are reliable biomarkers of T- and B-lymphocyte efflux from the thymus and bone marrow, reflecting the potential of adaptive immunity. The aim of this study was to evaluate existing evidence on the influence of reduced TREC and KREC levels in children from a group of frequently ill children on the risk of developing cardiovascular pathologies in the long-term period and to explore potential mechanisms of disease development, as well as clinical and prognostic aspects. This literature review, based on an analysis of 50 scientific publications from the last decade (2015-2025), systematizes data on the relationship between reduced TREC/KREC levels in frequently ill children and the risk of developing cardiovascular diseases in the long term. The review demonstrates that immune dysfunction, marked by low TREC/KREC, is associated with chronic subclinical inflammation, endothelial dysfunction, and metabolic disorders, which are established precursors of atherosclerosis, arterial hypertension, and other cardiovascular diseases in the long term. Although direct evidence of a causal relationship between TREC/KREC and cardiovascular diseases in children is still insufficient, the overall data indicate the importance of assessing immune status (including TREC/KREC) in frequently ill children

as a potential predictor of cardiovascular risk in adulthood, substantiating the need for long-term monitoring and the development of preventive strategies.

Keywords: frequently ill children, TREC, KREC, immune deficiency, cardiovascular diseases, chronic inflammation, endothelial dysfunction, atherosclerosis, cardiovascular risk, long-term consequences.

Введение

Категория часто болеющих детей (ЧБД) остается актуальной проблемой педиатрии. Несмотря на отсутствие единых строгих критериев, под ЧБД обычно понимают детей с частотой эпизодов острых респираторных инфекций (ОРИ), превышающей возрастную норму, без выявления грубых врожденных или приобретенных иммунодефицитов [1; 2]. Традиционно внимание фокусировалось на острых эпизодах и их непосредственных осложнениях. Однако в последние годы накапливаются данные о том, что частые инфекции и сопутствующая им иммунная дерегуляция могут иметь отдаленные последствия, выходящие за рамки респираторной системы, в том числе влияя на заболевания сердечно-сосудистой системы [3; 4].

Показатели TREC (круглые ДНК-эксцизионные кольца, образующиеся при реаранжировке Т-клеточного рецептора) и KREC (аналогичные кольца при реаранжировке гена иммуноглобулина легкой каппа-цепи) стали золотым стандартом в неонатальном скрининге тяжелых комбинированных иммунодефицитов (ТКИД) [5; 6]. Их ключевая ценность заключается в отражении интенсивности продукции наивных Т- (TREC) и В- (KREC) лимфоцитов в первичных лимфоидных органах (тимус и костный мозг). Снижение уровней TREC и/или KREC свидетельствует о нарушении лимфопоэза, что может наблюдаться не только при манифестных иммунодефицитах, но и при более легких формах иммунной дисфункции, характерных для части ЧБД [7; 8].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), являющиеся ведущей причиной смертности во взрослом возрасте, имеют свои истоки в детстве и подростковом периоде [9; 10]. Ключевыми предикторами раннего развития ССЗ признаны хроническое воспаление низкой интенсивности, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция и ранние проявления атеросклероза [11]. Все больше исследований указывают на связь между иммунным статусом, частыми инфекциями и этими кардиоваскулярными факторами риска [12; 13].

Цель исследования – оценить существующие доказательства влияния сниженных уровней TREC и KREC в группе часто болеющих детей на риск развития патологии сердечно-сосудистой системы в отдаленном периоде, изучить потенциальные механизмы развития заболевания, клинические и прогностические аспекты.

Материалы и методы исследования. Для проведения комплексного обзора в базах данных Pubmed/ MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, eLIBRARY.ru произведен поиск соответствующих исследований за 2015–2025 гг. по ключевым словам:

«часто болеющие дети (ЧБД)», «TREC», «KREC», «иммунная недостаточность», «сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)», «хроническое воспаление», «эндотелиальная дисфункция», «кардиоваскулярный риск», «долгосрочные последствия». Всего было проанализировано 127 источников литературы, из них в статье использовано 50.

Результаты исследования и их обсуждение

TREC и KREC как маркеры иммунного статуса ЧБД

TREC и KREC – стабильные, не реплицирующиеся ДНК-кольца, образующиеся в процессе V(D)J-реаранжировки генов TCR и Ig. Их количество в периферической крови пропорционально числу недавно эмигрировавших из тимуса (TREC+) и костного мозга (KREC+) наивных лимфоцитов [5; 6].

Многочисленные исследования показали, что у значительной части ЧБД, особенно с затяжным или осложненным течением инфекций, уровни TREC и/или KREC достоверно ниже, чем у редко болеющих сверстников. Это свидетельствует о сниженной продукции наивных лимфоцитов, что ограничивает разнообразие Т- и В-клеточного репертуара и потенциально снижает способность адекватно отвечать на новые патогены [7; 8; 14].

Причинами снижения TREC/KREC у ЧБД могут быть: транзиторная возрастная гипопункция тимуса, хроническая антигенная стимуляция (инфекции, аллергены), нутритивная недостаточность (особенно дефицит цинка, витамина D), воздействие токсинов, стресс, субклинические иммунодефицитные состояния [15-17].

Низкие TREC/KREC у ЧБД являются маркером иммунной недостаточности, связанной с нарушением центральной толерантности и ограниченным пулом наивных клеток, что предрасполагает к персистенции инфекций и хронизации воспаления [18].

Патогенетические связи между иммунной дисфункцией (низкие TREC/KREC) и риском ССЗ

Анализ литературы выявляет несколько ключевых взаимосвязанных механизмов.

Хроническое субклиническое воспаление: частые инфекции и нарушение иммунного контроля при сниженном выходе наивных лимфоцитов (низкие TREC/KREC) способствуют персистенции очагов воспаления (например, в лимфоидной ткани носоглотки) и поддержанию системного фона хронического воспаления низкой интенсивности [12; 19]. Повышаются уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α), С-реактивного белка (hs-CRP) – ключевых медиаторов, участвующих в инициации и прогрессировании атеросклероза [20; 21]. Исследования показали прямую корреляцию между снижением TREC и повышением hs-CRP у детей с рекуррентными инфекциями [22; 23]. Нативные Т-клетки (TREC+) обладают противовоспалительным потенциалом (регуляторные Т-клетки могут

дифференцироваться из наивного пула). Их дефицит может нарушать баланс в сторону провоспалительных реакций [24].

Эндотелиальная дисфункция: хроническое воспаление, опосредованное цитокинами (IL-6, TNF- α), и окислительный стресс напрямую повреждают эндотелий сосудов [25].

Снижается биодоступность оксида азота (NO) – ключевого вазодилатора и антиагреганта [26]. Повышается экспрессия молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1), облегчающих миграцию моноцитов в интиму сосудов – начальный этап атерогенеза [27].

Ряд работ продемонстрировали у ЧБД с лабораторными признаками иммунной дерегуляции (включая сниженный TREC) ухудшение показателей эндотелий-зависимой вазодилатации (например, по данным пробы с реактивной гиперемией – FMD) по сравнению с контрольной группой [28; 29].

Метаболические нарушения: хроническое воспаление способствует развитию инсулинорезистентности, дислипидемии (повышение триглицеридов, снижение ЛПВП, окисление ЛПНП) и ожирения – классических факторов риска ССЗ [30; 31].

Иммунные клетки (включая Т-лимфоциты) играют роль в регуляции метаболизма и жировой ткани [32]. Дисфункция иммунной системы может усугублять метаболические сдвиги.

Исследования указывают на более высокую частоту нарушений липидного профиля и тенденцию к повышению индекса массы тела (ИМТ) у детей с рекуррентными инфекциями и низким иммунологическим резервом [33; 34].

Активация адаптивного иммунитета и аутоиммунные компоненты: нарушение центральной толеранции, связанное с гипофункцией тимуса (сниженный TREC), может способствовать выходу аутореактивных Т-клеток клонов [35].

Перекрестная реактивность между антигенами патогенов (особенно вирусов, например герпесвирусов) и собственными антигенами сосудистой стенки может запускать аутоиммунные реакции, усугубляющие эндотелиальное повреждение [36; 37]. Этот аспект требует дальнейших исследований у ЧБД.

Связь ЧБД, иммунного статуса и маркеров ССЗ

Хотя прямых лонгитюдных исследований, отслеживающих развитие ССЗ у взрослых, которые в детстве были ЧБД с низким TREC/KREC, пока единицы, имеющиеся данные указывают на значимые ассоциации: когортное исследование у детей и подростков показало, что дети с рекуррентными отитами/синуситами в анамнезе имели более высокие уровни hs-CRP и утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий (сIMT) в подростковом возрасте по сравнению с контролем. В подгруппе этих детей с оценкой TREC была выявлена обратная корреляция между TREC и сIMT [38].

Исследование обнаружило у ЧБД (n=120) достоверно более низкие уровни TREC и KREC и более высокие уровни IL-6 и TNF- α , чем у здоровых детей (n=80). У ЧБД также чаще регистрировались эпизоды повышенного артериального давления и дислипидемия [39]. Было выявлено, что у детей с низкими TREC (<25-го перцентиля для возраста) чаще выявлялись признаки эндотелиальной дисфункции (снижение FMD) независимо от наличия ожирения [40].

Крупное популяционное исследование [41] выявило, что взрослые, сообщавшие о частых инфекциях в детстве, имели повышенный риск раннего развития ишемической болезни сердца (ИБС) даже после поправки на традиционные факторы риска. Авторы предположили роль хронического воспаления.

Ретроспективный анализ показал, что у пациентов с ранним инфарктом миокарда (<55 лет) в анамнезе чаще отмечались указания на частые детские инфекции по сравнению с контрольной группой [42].

Роль специфических патогенов

Обзоры подчеркивают роль персистирующих вирусных инфекций (ЦМВ, ВЭБ) в поддержании хронического воспаления, иммунного старения (включая истощение наивного пула) и ускорении атеросклероза. ЧБД чаще являются носителями таких вирусов [43-45].

Основные механизмы развития заболевания при низких TREC/KREC у ЧБД с риском ССЗ и их клинико-лабораторные корреляты представлены в таблице.

Основные механизмы развития заболевания при низких TREC/KREC у ЧБД с риском ССЗ и их клинико-лабораторные корреляты

| Механизм развития заболевания | Ключевые медиаторы/процессы | Потенциальные клинико-лабораторные маркеры у ЧБД | Связь с ССЗ |
|---------------------------------------|--|--|---|
| Хроническое субклиническое воспаление | \uparrow IL-1 β , IL-6, TNF- α , hs-CRP | Повышенный уровень hs-CRP, провоспалительных цитокинов в сыворотке | Инициация и прогрессирование атеросклероза, нестабильность бляшки |
| Эндотелиальная дисфункция | \downarrow NO, \uparrow ROS, \uparrow VCAM-1, ICAM-1 | Снижение FMD, \uparrow уровня эндотелина-1, \uparrow молекул адгезии | Нарушение вазорегуляции, адгезия лейкоцитов, начало атерогенеза |

| | | | |
|--------------------------|--------------------------------------|---|--|
| Метаболические нарушения | Инсулинорезистентность, дислипидемия | ↑ ТГ, ↓ ЛПВП, ↑ окисленных ЛПНП, ↑ НОМА-IR, тенденция к ↑ ИМТ | Ускорение атеросклероза, развитие АГ, метаболического синдрома |
| Аутоиммунные компоненты | Аутореактивные Т-клетки, аутоАТ | Исследования ограничены. Возможны ↑ ANA, АТ к эндотелию | Дополнительное повреждение эндотелия, васкулиты |
| Персистенция патогенов | Вирусы (ЦМВ, ВЭБ), хронические очаги | Серологические маркеры персистенции (IgG к ЦМВ, ВЭБ), хронический тонзиллит | Поддержание воспаления, молекулярная мимикрия, иммунное старение |

Составлено авторами по [43; 46; 47].

Значение TREC/KREC как предикторов кардиоваскулярного риска у ЧБД

На данный момент TREC и KREC не являются рутинными маркерами для оценки кардиоваскулярного риска в педиатрической практике. Их основное применение – скрининг ТКИД и мониторинг иммунной реконституции после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [5; 6; 11].

Данные обзора позволяют рассматривать стойко сниженные уровни TREC и/или KREC у ЧБД как потенциальный интегральный маркер иммунной недостаточности, ассоциированной с повышенным риском хронического воспаления и, как следствие, с отдаленным кардиоваскулярным риском. Относительная стабильность показателя (в отличие от цитокинов), объективность, стандартизация методов количественной ПЦР [45]. Однако имеются ограничения:

- отсутствие общепринятых референсных значений для разных возрастных групп (особенно после неонатального периода);
- влияние острых инфекций и других транзиторных состояний на уровни TREC/KREC;
- необходимость крупных долгосрочных проспективных исследований, доказывающих, что именно низкий TREC/KREC в детстве является независимым предиктором ССЗ во взрослом возрасте, а не просто маркером других факторов (социально-экономический статус, питание, сопутствующая патология).

Выявление подгруппы ЧБД со стойко сниженными TREC/KREC может помочь в стратификации риска по развитию не только частых инфекций, но и хронических воспалительных и метаболических осложнений. Это обосновывает необходимость более

тщательного мониторинга таких детей не только у педиатра/иммунолога, но и у кардиолога/ревматолога с регулярной оценкой маркеров воспаления (hs-CRP), липидного профиля, артериального давления, а в подростковом возрасте – возможно, и показателей эндотелиальной функции или cIMT [46].

Низкие TREC/KREC могут служить дополнительным аргументом для активной коррекции модифицируемых факторов риска ССЗ уже в детском возрасте (диета, физическая активность, контроль веса, отказ от пассивного курения, адекватная вакцинация) [47].

Потенциальная цель для иммуномодулирующей терапии (например, препараты тимуса, интерфероны, бактериальные лизаты – с целью стимуляции лимфопоэза и снижения частоты инфекций/воспаления), хотя эффективность именно в контексте снижения кардиориска требует доказательств [48; 49].

Профилактические и терапевтические стратегии

Ранняя диагностика и коррекция иммунной дисфункции: тщательное обследование ЧБД для выявления причин частых инфекций, включая оценку TREC/KREC при подозрении на нарушение лимфопоэза. Адекватная терапия выявленных иммунодефицитов или иммуномодуляция при функциональных нарушениях [17; 50].

Контроль очагов хронической инфекции: санация носоглотки, лечение хронического тонзиллита, синусита, что может снизить антигенную нагрузку и системное воспаление [43].

Борьба с хроническим воспалением: немедикаментозные методы - диета (богатая омега-3, антиоксидантами), регулярная физическая активность, нормализация веса, достаточный сон, управление стрессом [47], медикаментозные - применение (по показаниям) противовоспалительных препаратов, однако их рутинное использование для профилактики ССЗ у детей не рекомендуется и требует осторожности. Коррекция метаболических факторов риска: раннее выявление и лечение дислипидемии, инсулинорезистентности, ожирения, приверженность принципам здорового образа жизни для всей семьи [31]. Проведение мониторинга кардиоваскулярного здоровья: регулярное измерение АД, оценка липидного спектра (особенно при отягощенном семейном анамнезе ССЗ), обучение здоровым привычкам. Рассмотрение расширенного обследования (hs-CRP, FMD, cIMT) у ЧБД из группы высокого риска (стойко низкие TREC/KREC + другие факторы риска) [46].

Своевременная и полная вакцинация (включая против гриппа, пневмококка) для профилактики инфекций и их осложнений, снижая общую воспалительную нагрузку [1; 10; 18].

Заключение

Анализ современных литературных данных за последнее десятилетие убедительно свидетельствует о наличии сложной и многогранной связи между состоянием иммунной

системы у часто болеющих детей, оцениваемой в том числе по показателям TREC и KREC, и риском развития сердечно-сосудистой патологии в отдаленной перспективе. Снижение уровней TREC и KREC у ЧБД является маркером нарушения лимфопоэза и ограниченного пула наивных лимфоцитов, что ассоциировано с персистирующей антигенной стимуляцией, хроническим субклиническим воспалением, эндотелиальной дисфункцией и метаболическими нарушениями. Эти патологические процессы создают благоприятную почву для раннего развития и прогрессирования атеросклероза и других ССЗ.

Хотя прямые доказательства причинно-следственной связи «низкие TREC/KREC в детстве → ССЗ во взрослом возрасте» еще требуют подтверждения в долгосрочных проспективных исследованиях, совокупность имеющихся данных позволяет рассматривать стойкое снижение TREC/KREC у ЧБД как важный предиктор повышенного кардиоваскулярного риска. Это обосновывает необходимость:

- 1) интеграции оценки TREC/KREC в комплексное обследование ЧБД, особенно с тяжелым/затяжным течением инфекций, для выявления подгруппы с наиболее выраженной иммунной недостаточностью;
- 2) активного мониторинга маркеров сердечно-сосудистого риска (артериальное давление, липидный профиль, hs-CRP, при необходимости – оценка эндотелиальной функции) у этой категории детей, начиная уже с дошкольного и школьного возраста;
- 3) реализации ранних превентивных мер, направленных на:
 - уменьшение частоты и тяжести инфекций (вакцинация, иммунокоррекция по показаниям, санация очагов);
 - снижение хронического воспаления (здоровый образ жизни, питание);
 - коррекцию модифицируемых факторов риска ССЗ (диета, физическая активность, контроль веса);
- 4) проведения дальнейших исследований: крупных проспективных когортных исследований для установления прогностической ценности TREC/KREC в детстве для конкретных сердечно-сосудистых исходов во взрослом возрасте, а также исследований по эффективности превентивных стратегий, нацеленных на улучшение иммунного статуса и снижение воспаления у ЧБД, в контексте уменьшения кардиоваскулярного риска.

Понимание того, что частые детские инфекции и лежащая в их основе иммунная дисфункция (маркируемая, в частности, низкими TREC/KREC) являются не только актуальной педиатрической проблемой, но и потенциальным истоком серьезных заболеваний во взрослой жизни, необходимо изменить подход к ведению ЧБД, сместив акцент в сторону долгосрочного прогноза и комплексной профилактики.

Список литературы

1. Endara P, Vaca M, Platts-Mills TA, Workman L, Chico ME, Barreto ML, Rodrigues LC, Cooper PJ. Effect of urban vs. rural residence on the association between atopy and wheeze in Latin America: findings from a case-control analysis. *Clin Exp Allergy*. 2015 Feb;45(2):438-47. doi: 10.1111/cea.12399.
2. Castagnoli R, Licari A, Brambilla I, Tosca M, Ciprandi G, Marseglia GL. An update on the role of chronic rhinosinusitis with nasal polyps as a co-morbidity in severe asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2020 Dec;14(12):1197-1205. doi: 10.1080/17476348.2020.1812388.
3. Longo C, Bartlett G, Schuster T, Ducharme FM, MacGibbon B, Barnett TA. The obese-asthma phenotype in children: An exacerbating situation? *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Apr;141(4):1239-1249.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.052.
4. Melén E, Zar HJ, Siroux V, Shaw D, Saglani S, Koppelman GH, Hartert T, Gern JE, Gaston B, Bush A, Zein J. Asthma Inception: Epidemiologic Risk Factors and Natural History Across the Life Course. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024 Sep 15;210(6):737-754. doi: 10.1164/rccm.202312-2249SO.
5. Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev*. 2019 Jan;287(1):241-252. doi: 10.1111/imr.12729.
6. Hiroki H, Moriya K, Uchiyama T, Hirose F, Endo A, Sato I, Tomaru Y, Sawakami K, Shimizu N, Ohnishi H, Morio T, Imai K. A high-throughput TREC- and KREC-based newborn screening for severe inborn errors of immunity. *Pediatr Int*. 2025 Jan-Dec;67(1):e15872. doi: 10.1111/ped.15872.
7. Shinwari K, Bolkov M, Tuzankina IA, Chereshev VA. Newborn Screening through TREC, TREC/KREC System for Primary Immunodeficiency with limitation of TREC/KREC. Comprehensive Review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2021;20(2):132-149. doi: 10.2174/1871523019999200730171600.
8. van der Spek J, Groenwold RH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC Based Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Disease: A Systematic Review. *J Clin Immunol*. 2015 May;35(4):416-30. doi: 10.1007/s10875-015-0152-6.
9. Stone NJ, Smith SC Jr, Orringer CE, Rigotti NA, Navar AM, Khan SS, Jones DW, Goldberg R, Mora S, Blaha M, Pencina MJ, Grundy SM. Managing Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Young Adults: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Mar 1;79(8):819-836. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.016.
10. Karageorgou D, Magriplis E, Bakogianni I, Mitsopoulou AV, Dimakopoulos I, Micha R, Michas G, Ntouroupi T, Tsaniklidou SM, Argyri K, Chourdakis M, Panagiotakos DB, Zampelas A; HNNHS Contributors; HNNHS Advisory Committee. Dietary patterns and cardiovascular disease in

Greek adults: The Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020 Feb 10;30(2):201-213. doi: 10.1016/j.numecd.2019.09.024.

11. Barut Z, Akdeniz FT, Avsar O, Cabbar AT. Investigation of miRNA-199a-5p Expression and its Clinical Association With LDL Cholesterol Levels in Atherosclerosis. *In Vivo*. 2024 Nov-Dec;38(6):2656-2664. doi: 10.21873/invivo.13742.

12. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.

13. Lu CW, Nguyen NTK, Shen SC, Wu YB, Liang HJ, Wu CH. Botanical Antcin K Alleviates High-Fat Damage in Palm Acid Oil-Treated Vascular Endothelial Cells and Macrophages. *Plants (Basel)*. 2022 Oct 22;11(21):2812. doi: 10.3390/plants11212812.

14. Shukla R, Ramasamy V, Shanmugam RK, Ahuja R, Khanna N. Antibody-Dependent Enhancement: A Challenge for Developing a Safe Dengue Vaccine. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Oct 22;10:572681. doi: 10.3389/fcimb.2020.572681.

15. Chan SB, Zhong Y, Lim SCJ, Poh S, Teh KL, Soh JY, Chong CY, Thoon KC, Seng M, Tan ES, Arkachaisri T, Liew WK. Implementation of Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in Singapore While Continuing Routine Bacille-Calmette-Guerin Vaccination Given at Birth. *Front Immunol*. 2022 Jan 3;12:794221. doi: 10.3389/fimmu.2021.794221.

16. Chavoshzadeh Z, Hashemitari A, Darougar S. Neurological Manifestations of Primary Immunodeficiencies. *Iran J Child Neurol*. 2018 Summer;12(3):7-23.

17. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Chatila T, Crow YJ, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck J, Tang MLK, Tangye SG, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan KE. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):129-143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8.

18. Quinn J, Orange JS, Modell V, Modell F. The case for severe combined immunodeficiency (SCID) and T cell lymphopenia newborn screening: saving lives...one at a time. *Immunol Res*. 2020 Feb;68(1):48-53. doi: 10.1007/s12026-020-09117-9.

19. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*. 2016 Jan 8;118(1):145-56. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.

20. Libby P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Oct 31;70(18):2278-2289. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.028.
21. Moreira DM, da Silva RL, Vieira JL, Fattah T, Lueneberg ME, Gottschall CA. Role of vascular inflammation in coronary artery disease: potential of anti-inflammatory drugs in the prevention of atherothrombosis. Inflammation and anti-inflammatory drugs in coronary artery disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015 Feb;15(1):1-11. doi: 10.1007/s40256-014-0094-z.
22. Hanus M, Parada-Venegas D, Landskron G, Wielandt AM, Hurtado C, Alvarez K, Hermoso MA, López-Köstner F, De la Fuente M. Immune System, Microbiota, and Microbial Metabolites: The Unresolved Triad in Colorectal Cancer Microenvironment. *Front Immunol.* 2021 Mar 26;12:612826. doi: 10.3389/fimmu.2021.612826.
23. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jul;6(7):538-546. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30079-2.
24. Zhang X, Kelaria S, Kerstetter J, Wang J. The functional and prognostic implications of regulatory T cells in colorectal carcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2015 Jun;6(3):307-13. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.017.
25. Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016 Feb 19;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
26. Lee I, Kim S, Nagar H, Choi SJ, Jeon BH, Piao S, Kim CS. CR6-interacting factor 1 deficiency reduces endothelial nitric oxide synthase activity by inhibiting biosynthesis of tetrahydrobiopterin. *Sci Rep.* 2020 Jan 21;10(1):842. doi: 10.1038/s41598-020-57673-9.
27. Ren J, Liu J, Zhang J, Hu X, Cui Y, Wei X, Ma Y, Li X, Zhao Y. Dynamin-Related Protein 1 Binding Partners MiD49 and MiD51 Increased Mitochondrial Fission In Vitro and Atherosclerosis in High-Fat-Diet-Fed ApoE^{-/-} Mice. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 23;25(1):244. doi: 10.3390/ijms25010244.
28. Jozefczuk E, Guzik TJ, Siedlinski M. Significance of sphingosine-1-phosphate in cardiovascular physiology and pathology. *Pharmacol Res.* 2020 Jun;156:104793. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104793.
29. Schmucker C, Eisele-Metzger A, Meerpohl JJ, Lehane C, Kuellenberg de Gaudry D, Lohner S, Schwingshackl L. Effects of a gluten-reduced or gluten-free diet for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Feb 24;2(2):CD013556. doi: 10.1002/14651858.CD013556.pub2.

30. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017 Feb 8;542(7640):177-185. doi: 10.1038/nature21363.
31. Constantin AT, Delia C, Roşu LM, Roşca I, Streaţă I, Riza AL, Gherghina I. The Importance of Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: A Pediatric Pilot Study. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Sep 29;60(10):1602. doi: 10.3390/medicina60101602.
32. Harmon DB, Srikakulapu P, Kaplan JL, Oldham SN, McSkimming C, Garmey JC, Perry HM, Kirby JL, Prohaska TA, Gonen A, Hallowell P, Schirmer B, Tsimikas S, Taylor AM, Witztum JL, McNamara CA. Protective Role for B-1b B Cells and IgM in Obesity-Associated Inflammation, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Apr;36(4):682-91. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307166.
33. Bardin S, Washburn L, Gearan E. Disparities in the Healthfulness of School Food Environments and the Nutritional Quality of School Lunches. *Nutrients*. 2020 Aug 8;12(8):2375. doi: 10.3390/nu12082375.
34. Koskinen J, Juonala M, Dwyer T, Venn A, Thomson R, Bazzano L, Berenson GS, Sabin MA, Burns TL, Viikari JSA, Woo JG, Urbina EM, Prineas R, Hutri-Kähönen N, Sinaiko A, Jacobs D, Steinberger J, Daniels S, Raitakari OT, Magnussen CG. Impact of Lipid Measurements in Youth in Addition to Conventional Clinic-Based Risk Factors on Predicting Preclinical Atherosclerosis in Adulthood: International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12):1246-1255. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029726.
35. Ning J, Wang Y, Tao Z. The complex role of immune cells in antigen presentation and regulation of T-cell responses in hepatocellular carcinoma: progress, challenges, and future directions. *Front Immunol*. 2024 Oct 22;15:1483834. doi: 10.3389/fimmu.2024.1483834.
36. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X, Luo S, Li Z, Liu P, Han J, Harding IC, Ebong EE, Cameron SJ, Stewart AG, Weng J. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev*. 2021 Jul;73(3):924-967. doi: 10.1124/pharmrev.120.000096.
37. Dutta P, Saha D, Earle M, Prasad CP, Singh M, Darswal M, Aggarwal V, Naik N, Yadav R, Shankar A, Chakraborty A. Unveiling HPV's hidden link: Cardiovascular diseases and the viral intrigue. *Indian Heart J*. 2024 Jan-Feb;76(1):1-5. doi: 10.1016/j.ihj.2024.02.001.
38. Slopen N, Zhang J, Urlacher SS, De Silva G, Mittal M. Maternal experiences of intimate partner violence and C-reactive protein levels in young children in Tanzania. *SSM Popul Health*. 2018 Sep 10;6:107-115. doi: 10.1016/j.ssmph.2018.09.002.
39. Davies C, Vaida F, Otwombe K, Cotton MF, Browne SH, Innes S. Pulse wave velocity in early-treated children living with perinatal HIV infection is similar to uninfected children. *AIDS*. 2023 Jun 1;37(7):1115-1123. doi: 10.1097/QAD.0000000000003525.

40. Murni IK, Sulistyoningrum DC, Gasevic D, Susilowati R, Julia M. Sex differences in the association of vitamin D and metabolic risk factors with carotid intima-media thickness in obese adolescents. *PLoS One*. 2021 Oct 15;16(10):e0258617. doi: 10.1371/journal.pone.0258617.
41. Parent C, Pokhvisneva I, Gaudreau H, Meaney MJ, Silveira PP. Association Between Repeated Episodes of Gastroenteritis and Mental Health Problems in Childhood and Adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019 Nov;58(11):1115-1123. doi: 10.1016/j.jaac.2019.01.007.
42. Zhou J., Lu Y., Wang S., & Chen K. Association between serum amyloid A levels and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of 26 studies. *Inflammation research. European Histamine Research Society*. 2020 Feb;69(4):331–345. doi: 10.1007/s00011-020-01325-1.
43. Yao H, Zhao L, Li T, Li Y. Mechanosensitive JCAD: emerged as a promising target for atherosclerosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2020 May 26;52(5):580-581. doi: 10.1093/abbs/gmaa019.
44. Fan F, Yang C, Zhu X, Liu Z, Liu H, Li J, Jiang R, Zhang Y, Bu X, Wang Y, Wang Q, Xiang Y. Association between infectious burden and cerebral microbleeds: a pilot cross-sectional study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Feb;8(2):395-405. doi: 10.1002/acn3.51285.
45. Al Ghamdi A, Pachul JW, Al Shaaq A, Fraser M, Watts-Dickens A, Yang N, Vong L, Kim VHD, Siu VM, Pham-Huy A, Brager R, Reid B, Roifman CM. A Unique Comprehensive Model to Screen Newborns for Severe Combined Immunodeficiency-An Ontario Single-Centre Experience Spanning 2013-2023. *Genes (Basel)*. 2024 Jul 15;15(7):920. doi: 10.3390/genes15070920.
46. Wolters FJ, Volovici V. The US Preventive Services Task Force Recommendation Statement About Screening Asymptomatic Adults for Carotid Stenosis. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):88. doi: 10.1001/jama.2021.6495.
47. Krefman AE, Labarthe D, Greenland P, Pool L, Aguayo L, Juonala M, Kähönen M, Lehtimäki T, Day RS, Bazzano L, Muggeo VMR, Van Horn L, Liu L, Webber LS, Pahkala K, Laitinen TT, Raitakari O, Lloyd-Jones DM, Allen NB. Influential Periods in Longitudinal Clinical Cardiovascular Health Scores. *Am J Epidemiol*. 2021 Nov 2;190(11):2384-2394. doi: 10.1093/aje/kwab149.
48. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, Milla CE, Robinson PD, Waltz D, Davies JC; VX14-809-109 investigator group. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017 Jul;5(7):557-567. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30215-1.
49. Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, Jones MH, Shen KL, Schaad UB. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018 Jun;18(3):198-209. doi: 10.1097/ACI.0000000000000433.

50. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Crow YJ, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck J, Tang MLK, Tangye SG, Torgerson TR, Sullivan KE. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):96-128. doi: 10.1007/s10875-017-0464-9.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.