

**АССОЦИАЦИЯ СНИЖЕННЫХ УРОВНЕЙ TREC И KREC
У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
В ПОДРОСТКОВОМ ПЕРИОДЕ**

Бурмистрова Л. Ф., Петров М. В., Прокофьев И. А., Марков В. В., Койкова Л. А.

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

Анализ распространенности частых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей у детей подчеркивает необходимость углубленных исследований, направленных на выявление связи между нарушениями адаптивного иммунитета и развитием артериальной гипертензии в подростковом возрасте. Цель исследования – оценить взаимосвязь между сниженными уровнями T-cell receptor excision circles и kappa-deleting recombination excision circles, выявленными у часто болеющих детей в дошкольном возрасте, и развитием артериальной гипертензии у них в подростковом периоде по результатам пятилетнего проспективного наблюдения. В исследование включены 98 детей в возрасте 5–7 лет, разделенных на две группы: основная (n = 50) – часто болеющие дети со сниженными уровнями T-cell receptor excision circles и/или kappa-deleting recombination excision circles при скрининге; контрольная (n = 48) – эпизодически болеющие дети с нормальными показателями. Исходно и через 5 лет всем участникам проводилось количественное определение T-cell receptor excision circles и kappa-deleting recombination excision circles, суточное мониторирование артериального давления, оценка эндотелиальной функции и уровня маркеров системного воспаления. Через 5 лет наблюдения у подростков из основной группы выявлены достоверно более высокие показатели среднего систолического артериального давления в дневные и ночные часы. Артериальная гипертензия диагностирована у 28,0 % подростков основной группы против 6,3 % в контроле. В основной группе также регистрировались признаки эндотелиальной дисфункции. Сниженные уровни T-cell receptor excision circles и kappa-deleting recombination excision circles у часто болеющих детей ассоциированы с высоким риском развития артериальной гипертензии в подростковом периоде. Данные биомаркеры могут рассматриваться как ранние предикторы формирования сердечно-сосудистой патологии, что обосновывает необходимость кардиологического мониторинга у данной категории детей.

Ключевые слова: TREC, KREC, часто болеющие дети, иммунная недостаточность, артериальная гипертензия, подростки, сердечно-сосудистый риск, эндотелиальная дисфункция.

**ASSOCIATION OF REDUCED TREC AND KREC LEVELS IN FREQUENTLY ILL
CHILDREN WITH THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION
IN ADOLESCENCE**

Burmistrova L. F., Petrov M. V., Prokofiev I. A., Markov V. V., Koykova L. A.

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

Analysis of the prevalence of frequent upper respiratory tract infections in children highlights the need for in-depth studies aimed at identifying the relationship between adaptive immunity disorders and the development of arterial hypertension in adolescence. Aim of the study: to assess the relationship between reduced levels of T-cell receptor excision circles and kappa-deleting recombination excision circles identified in frequently ill children at preschool age and the development of arterial hypertension in adolescence based on the results of a five-year prospective observation. The study included 98 children aged 5–7 years, divided into two groups: the main group (n = 50) – frequently ill children with reduced levels of T-cell receptor excision circles and/or kappa-deleting recombination excision circles during screening; the control group (n = 48) – episodically ill children with normal parameters. At baseline and after 5 years, all participants underwent quantitative determination of T-cell receptor excision circles and kappa-deleting recombination excision circles, 24-hour blood pressure monitoring, and assessment of endothelial function and systemic inflammatory markers. After 5 years of observation, adolescents from the study group showed significantly higher mean systolic blood pressure during the day and night. Arterial hypertension was diagnosed in 28.0 % of adolescents in the study group versus 6.3 % in the control. Signs of endothelial dysfunction were also recorded in the study group. Reduced levels of T-cell receptor excision circles and kappa-deleting recombination excision circles in frequently ill children are associated with a high risk of developing arterial hypertension in adolescence. These biomarkers can be considered as early predictors of the

development of cardiovascular pathology, which justifies the need for cardiac monitoring in this category of children.

Keywords: TREC, KREC, frequently ill children, immune deficiency, arterial hypertension, adolescents, cardiovascular risk, endothelial dysfunction.

Введение

Частота случаев заболеваемости среди детского населения продолжает оставаться предметом пристального внимания медицинских специалистов, особенно в связи с растущим пониманием важности выявления факторов риска развития хронических состояний и неблагоприятных последствий для общего здоровья ребенка [1, 2].

Проблема часто болеющих детей (ЧБД) остается одной из наиболее актуальных в педиатрии, поскольку затрагивает не только непосредственную заболеваемость, но и отдаленные последствия для здоровья. Согласно современным представлениям, повторные респираторные инфекции могут быть маркером транзиторных или персистирующих нарушений иммунитета [3–5]. Для оценки состояния адаптивного иммунитета все более широкое применение находят количественные методы определения уровня T-cell receptor excision circles (TREC) и kappa-deleting recombination excision circles (KREC) – кольцевых фрагментов ДНК, образующихся в процессе реаранжировки генов T-клеточного рецептора и легких цепей иммуноглобулинов. Эти биомаркеры отражают эффективность продукции новых T- и B-лимфоцитов тимусом и костным мозгом соответственно [6, 7].

Многочисленные исследования подтверждают, что у части детей из группы ЧБД регистрируются сниженные уровни TREC и KREC, свидетельствующие о замедленном иммунном созревании или функциональной недостаточности лимфопоэза [8, 9]. В то же время накапливаются данные о роли хронического субклинического воспаления и иммунной дисрегуляции в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз и артериальную гипертензию [10]. Показано, что персистирующее воспаление способствует эндотелиальной дисфункции, повышению сосудистого тонуса и ремоделированию сосудистой стенки [11].

Несмотря на значительное количество работ, посвященных изучению влияния снижения уровней TREC и KREC на здоровье детей в краткосрочном периоде, существует недостаток исследований, направленных на изучение долгосрочных эффектов подобного дефицита. Проспективные наблюдения за детьми с низким уровнем этих ключевых биомаркеров адаптивного иммунитета позволят лучше понять механизмы, лежащие в основе формирования сердечно-сосудистых рисков и разработать эффективные профилактические меры. Текущие знания ограничены редкостью таких длительных наблюдательных исследований, хотя существуют некоторые предварительные доказательства увеличения

частоты сердечно-сосудистых расстройств у взрослого населения, перенесшего тяжелые детские инфекции [12–14].

Таким образом, необходимость детального изучения возможного взаимодействия низких концентраций TREC и KREC с последующим формированием повышенного риска артериальной гипертензии у подростков представляется актуальной задачей для педиатрической науки и практики здравоохранения.

Цель исследования – оценить взаимосвязь между сниженными уровнями TREC и KREC, выявленными у часто болеющих детей в дошкольном возрасте, и развитием артериальной гипертензии у них в подростковом периоде по результатам пятилетнего проспективного наблюдения.

Материал и методы исследования

Проведено проспективное когортное исследование на базе ГБУЗ «Пензенская областная детская клиническая больница им. Н. Ф. Филатова» (г. Пенза), включавшее 98 детей, первоначально обследованных в возрасте от 5 до 7 лет (средний возраст $6,2 \pm 0,8$ года) в период с 2018 по 2019 г. Критерии включения в основную группу ($n = 50$): принадлежность к группе часто болеющих детей (более 8 эпизодов ОРВИ в год) и наличие сниженных уровней TREC и/или KREC при скрининге (ниже 10-го перцентиля для данного возраста согласно референсным значениям [8]). Группу сравнения ($n = 48$) составили дети с эпизодической заболеваемостью (менее 4 ОРВИ в год) и нормальными показателями TREC/KREC. Группы были сопоставимы по полу, исходному возрасту, индексу массы тела и социально-экономическому статусу семей. Критерии исключения: хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринная патология, первичные иммунодефициты, прием иммуностропных препаратов, наличие отягощенной по артериальной гипертензии наследственности, избыточная масса тела, курение, избыточное употребление соли, стрессовые ситуации, как острые, так и хронические (данные критерии применялись исходно и через 5 лет при повторном обследовании).

Количественное определение копийности TREC и KREC проводилось в образцах цельной крови методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов реагентов «ИММУНО-БИТ» (Россия) согласно инструкции производителя. Результаты выражались в количестве копий на 10^5 клеток. Исследование выполнялось исходно и через 5 лет наблюдения. Дополнительно определялись уровни С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) иммуноферментным методом.

Всем участникам исходно и через 5 лет (в подростковом возрасте 10–12 лет) проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием портативных мониторов. Оценивались среднесуточные, среднедневные и средненочные

показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, а также индекс времени гипертензии. Диагноз артериальной гипертензии устанавливался при средних показателях САД или ДАД \geq 95-го перцентиля для данного пола, возраста и роста. Эндотелиальная функция оценивалась с помощью пробы с реактивной гиперемией (поток-зависимая вазодилатация плечевой артерии).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0» (Stat Soft Inc., США) и «Statistics. Statistical Package for the Social Sciences 27» (IBM SPSS Statistics, США). Нормальность распределения переменных определялась с помощью методов Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Распределение было нормальным, количественные переменные представлены как среднее арифметическое значение (M) \pm стандартное отклонение (SD). Для сравнения количественных параметрических данных применялся t-критерий Стьюдента. Качественные показатели сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона. При оценке связи между количественными признаками применялся корреляционный анализ (метод Pearson). Общая точность метода определялась по площади под ROC-кривой (AUC). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для обеспечения репрезентативности выборки и корректности последующих сравнений на первом этапе работы проведен анализ сопоставимости групп. При формировании когорт исходные группы обследуемых не имели статистически значимых различий по ключевым биологическим и демографическим параметрам. Так, средний возраст детей в основной группе составил $5,2 \pm 0,4$ года, в группе сравнения – $5,1 \pm 0,5$ года ($p > 0,05$). Распределение по полу было сопоставимым: мальчики составили 54 % в основной группе и 52 % в контроле ($\chi^2 = 0,12$; $p > 0,05$). Антропометрические показатели (рост, масса тела, индекс массы тела, окружность талии) также не продемонстрировали межгрупповых различий ($p > 0,05$ для всех сравниваемых параметров). Отсутствие исходных различий позволяет нивелировать влияние указанных факторов на последующие результаты наблюдения и рассматривать выявленные изменения как следствие изучаемого патологического состояния. Средний уровень TREC в основной группе составил 425 ± 86 копий/ 10^5 клеток, в контроле – 1240 ± 210 копий/ 10^5 клеток ($p < 0,001$). Уровни KREC также были статистически значимо ниже в основной группе: 310 ± 72 и 890 ± 156 копий/ 10^5 клеток соответственно ($p < 0,001$). Через 5 лет наблюдения проведено повторное определение уровней TREC и KREC (табл. 1), а также антропометрических показателей. Рост, масса тела, индекс массы тела, окружность талии не продемонстрировали межгрупповых различий ($p > 0,05$ для всех сравниваемых параметров).

Таблица 1

Уровни TREC и KREC через 5 лет наблюдения

Показатель	Основная группа (n = 50)	Группа сравнения (n = 48)	Уровень значимости (p)
TREC (копий/10 ⁵ клеток)	356±68	892±145	< 0,001
KREC (копий/10 ⁵ клеток)	278±59	743±122	< 0,001

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Отсутствие тенденции к нормализации показателей в основной группе указывает на персистирующий характер выявленной иммунологической недостаточности, исключая предположение о транзиторной задержке созревания иммунной системы, которая могла бы нивелироваться по мере роста ребенка. Устойчивое снижение TREC и KREC в возрасте 10–12 лет является маркером хронической дисфункции тимуса и костного мозга, что создает предпосылки для формирования вторичных метаболических и кардиоваскулярных нарушений.

По результатам СМАД через 5 лет наблюдения у подростков основной группы выявлены статистически достоверно более высокие показатели систолического артериального давления (табл. 2). Диагноз артериальной гипертензии (в основном лабильной, 1-й степени) был установлен у 14 из 50 подростков основной группы (28,0 %) и только у 3 из 48 (6,3 %) в группе сравнения ($\chi^2 = 8,34$; $p = 0,004$).

Таблица 2

Показатели суточного мониторирования АД у подростков через 5 лет наблюдения

Показатель	Основная группа (n = 50)	Группа сравнения (n = 48)	Уровень значимости (p)
Среднедневное САД, мм рт. ст.	128,5±6,2	118,3±5,4	0,007
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	72,4±5,1	68,6±4,8	> 0,05
Средноночное САД, мм рт. ст.	112,8±5,9	102,5±4,7	0,003
Средноночное ДАД, мм рт. ст.	61,3±4,8	58,1±4,2	> 0,05

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

При этом диастолическое артериальное давление, как дневное, так и ночное, не имело статистически значимых межгрупповых различий ($p > 0,05$), что указывает на

преимущественное вовлечение систолического компонента в процесс раннего ремоделирования сосудистого русла. Наиболее клинически значимым результатом является высокая частота верифицированной артериальной гипертензии в основной группе, что подтверждает существенное увеличение кардиоваскулярного риска у пациентов с исходной иммунологической недостаточностью.

Для объяснения выявленных гемодинамических нарушений проведен анализ маркеров системного воспаления и функционального состояния эндотелия. В основной группе зарегистрированы более высокие уровни маркеров системного воспаления: СРБ – $2,8 \pm 0,6$ мг/л против $1,1 \pm 0,3$ мг/л в контроле ($p = 0,005$); ИЛ-6 – $4,2 \pm 0,9$ пг/мл против $2,1 \pm 0,5$ пг/мл ($p = 0,007$). Поток-зависимая вазодилатация была снижена у подростков основной группы ($7,2 \pm 1,5$ % против $11,8 \pm 1,9$ % в контроле; $p = 0,009$), что указывает на наличие эндотелиальной дисфункции.

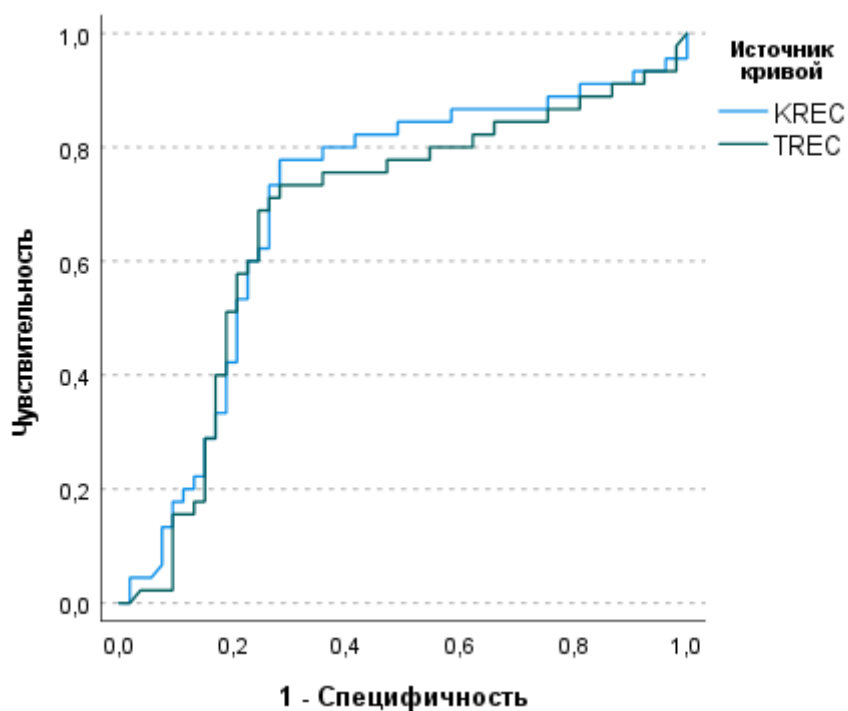
Для установления причинно-следственных связей между иммунологическими нарушениями, воспалением и гемодинамическими расстройствами проведен корреляционный анализ с вычислением коэффициента Пирсона (r). Выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная связь средней силы между исходным уровнем TREC и уровнем среднедневного САД через 5 лет ($r = -0,62$; $p = 0,006$). Аналогичная связь установлена для KREC ($r = -0,58$; $p = 0,007$). Также определена положительная корреляция средней силы между уровнями СРБ ($r = 0,51$; $p = 0,004$), ИЛ-6 ($r = 0,67$; $p < 0,001$) и показателями среднедневного САД.

Выявленные корреляции позволяют предположить, что персистирующая иммунологическая недостаточность, заложенная в раннем детстве, инициирует хроническое субклиническое воспаление, которое, в свою очередь, индуцирует эндотелиальную дисфункцию и способствует формированию артериальной гипертензии к подростковому возрасту.

На заключительном этапе был проведен ROC-анализ для оценки дискриминантной способности уровней TREC и KREC в диагностике повышенного среднедневного САД (рис. 1).

Показатели площади под рабочей характеристической кривой для уровней TREC и KREC составили $> 0,7$, что свидетельствует об удовлетворительной прогностической эффективности модели в диагностике повышенного среднедневного систолического артериального давления. Полученные данные подтверждают потенциальную клиническую ценность количественного определения TREC и KREC как биомаркеров раннего выявления нарушений регуляции артериального давления у детей группы риска.

Представленное исследование демонстрирует наличие четкой взаимосвязи между исходными показателями TREC и KREC у часто болеющих детей и риском развития артериальной гипертензии у них в подростковом возрасте. Полученные результаты позволяют предположить, что иммунологическая недостаточность, маркируемая снижением продукции новых лимфоцитов, является не только причиной повышенной инфекционной заболеваемости, но и фактором, предрасполагающим к раннему формированию сердечно-сосудистой патологии.



*Оценка дискриминантной способности уровней TREC и KREC
в диагностике повышенного среднего АД.*

$$AUC (KREC) = 0,739; AUC (TREC) = 0,712.$$

Примечание: составлен авторами по результатам данного исследования

Полученные авторами результаты демонстрируют устойчивое снижение концентрации TREC и KREC у подростков основной группы, что согласуется с имеющейся литературой, согласно которой определенная доля пациентов, относящихся к категории часто болеющих детей, характеризуется наличием сохраняющихся дефектов в функционировании иммунной системы, не устраняемых естественным путем с течением времени [1, 7]. Подобные нарушения свидетельствуют о неполноценности процессов регенерации и восстановления клеточных пулов периферического отдела иммунной системы, потенциально

способствующих хронизации воспалительных реакций и формированию вторичных иммунодефицитных состояний.

Более детально этот феномен проявляется в исследованиях, касающихся детской популяции с тяжелыми формами сердечно-сосудистых аномалий, такими как врожденные пороки сердца. Так, было установлено, что низкие значения TREC и KREC сопряжены с ухудшением результатов лечения, увеличением продолжительности госпитализаций и ростом числа инфекций [2, 4, 6], подчеркивая высокую диагностическую ценность данных показателей для прогнозирования клинических исходов у часто болеющих детей.

Имеющиеся публикации показывают, что низкая продукция активных клонов лимфоцитов вследствие дефекта антигенспецифической стимуляции в тимусе и дефиците выходящих предшественников В-клеток отражается уменьшением концентрации соответствующих генетически определяемых продуктов (TREC и KREC), что оказывает влияние на общее состояние здоровья ребенка [4, 10].

Ключевым патогенетическим звеном, связывающим иммунную дисфункцию и развитие АГ, вероятно, является хроническое субклиническое воспаление. В данной работе у подростков со сниженными TREC/KREC зарегистрированы более высокие уровни СРБ и ИЛ-6. Эти цитокины способствуют повреждению эндотелия, снижению продукции оксида азота и повышению жесткости сосудистой стенки [13]. Роль воспаления как триггера атеросклеротических процессов убедительно доказана в крупных клинических исследованиях [12]. Обнаруженная авторами эндотелиальная дисфункция у лиц основной группы является доклиническим маркером сосудистого ремоделирования, предшествующего стабильному повышению АД [11].

Кроме того, нельзя исключать, что повторные вирусные инфекции, которым подвержены дети со сниженным TREC/KREC, сами по себе могут оказывать повреждающее действие на сосудистую стенку. Хроническая антигенная стимуляция способна приводить к истощению иммунного ответа и поддержанию провоспалительного фона [14]. Таким образом, формируется порочный круг: исходно сниженный лимфопоэз → недостаточная защита от инфекций → хроническое воспаление → повреждение сосудистой стенки → повышение АД.

Современные рекомендации подчеркивают необходимость раннего выявления кардиоваскулярного риска, начиная с детского и подросткового возраста [9, 14, 15]. Данное исследование позволяет дополнить эти рекомендации и предлагает рассматривать сниженные уровни TREC и KREC в качестве дополнительных биомаркеров, позволяющих выделить среди часто болеющих детей группу риска по развитию АГ и атеросклеротических изменений в будущем.

Ограничениями данной работы являются относительно небольшой размер выборки и отсутствие оценки других факторов риска (липидный спектр, инсулинорезистентность, антенатальный анамнез и этиология инфекционных заболеваний), которые могут вносить вклад в развитие АГ, что обусловлено пилотным характером исследования, дальнейшее продолжение исследовательской работы с оценкой данных факторов и расширением выборки будет способствовать преодолению указанных ограничений. Тем не менее проспективный дизайн и тщательный отбор участников повышают достоверность полученных выводов.

Выводы

1. У часто болеющих детей со сниженными уровнями TREC и KREC иммунологические нарушения носят персистирующий характер и сохраняются в подростковом возрасте.
2. Частота развития артериальной гипертензии в подростковом периоде у детей из группы ЧБД со сниженными TREC/KREC составляет 28,0 %, что более чем в 4 раза превышает аналогичный показатель в группе сравнения (6,3 %).
3. Сниженные уровни TREC и KREC ассоциированы с наличием хронического субклинического воспаления (повышение СРБ, ИЛ-6) и эндотелиальной дисфункции у подростков.
4. Выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы между исходными уровнями TREC/KREC и показателями артериального давления в подростковом возрасте.
5. Диагностическая модель на основе уровней TREC и KREC показала удовлетворительную прогностическую эффективность ($AUC > 0,7$) в выявлении повышенного среднесуточного систолического АД.
6. Детям из группы часто болеющих со сниженными показателями TREC и KREC рекомендуется кардиологическое наблюдение с контролем уровня артериального давления для раннего выявления и профилактики сердечно-сосудистой патологии.

Список литературы

1. Бурмистрова Л. Ф., Петров М. В., Прокофьев И. А., Гербель М. Н., Антропова Н. В. Влияние показателей TREC и KREC у часто болеющих детей на риск развития сердечно-сосудистой патологии: систематический обзор современных данных // Современные проблемы науки и образования. 2025. № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=34425> (дата обращения: 20.03.2026). DOI: 10.17513/spno.34425.

2. Дегтярева Е. А., Мвела Б. М., Кудлай Д. А., Овсянников Д. Ю., Кантемирова М. Г., Продеус А. П., Ким А. И., Нефедова И. Е., Рогова Т. В., Туманян М. Р., Алексеева О. В., Корсунский И. А. Значение иммунологического скрининга в прогнозировании инфекционных осложнений кардиохирургии // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2024. Т. 103. № 1. С. 87–94. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-87-94.
3. Degtyareva E., Mwela B., Prodeus A., Ovsyannikov D., Kantemirova M., Alekseeva O., Kudlay D., Kim A., Nefedova I., Rogova T., Tumanyan M., Korsunsky I. The Role of Immune Markers in Predicting Infectious Complications in Children with Congenital Heart Defects // *Curr Pediatr Rev.* 2025 Vol. 22. P. 83-89. DOI: 10.2174/0115733963325523250320065040.
4. Medova V., Hulinkova I., Laiferova N., Urdova V., Ciznar P., Dolnikova D., Krasnanova V., Fabri O., Ficek A., Soltysova A. The importance of defining the age-specific TREC/KREC levels for detection of various inborn errors of immunity in pediatric and adult patients // *Clinical Immunology.* 2022. Vol. 245. P. 109155. DOI: 10.1016/j.clim.2022.109155.
5. Puck J. M. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia // *Immunol Rev.* 2019. Vol. 287. Is. 1. P. 241–252. DOI: 10.1111/imr.12729.
6. Rovda Yu. I., Vedernikova A. V., Shabal'din A. V., Filipenko M. L. Comparative analysis of TREC and KREC concentration levels in children at medical and biological risk (CHD – frequently ill children, children who have been operated for congenital heart defect with combined thymectomy, children – without it) and those conditionally healthy // *Medical Immunology (Russia)* 2024. Vol. 26. Is. 5. P. 993–1000. DOI: 10.15789/1563-0625-CAO-16914.
7. Shinwari K., Bolkov M., Tuzankina I. A., Chereshev V. A. Newborn Screening through TREC, TREC/KREC System for Primary Immunodeficiency with limitation of TREC/KREC. Comprehensive Review // *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2021. Vol. 20. Is. 2. P. 132–149. DOI: 10.2174/1871523019999200730171600.
8. Barycheva L. Yu., Bachieva L. I., Puchkov A. A., Selezneva J. G., Kozmova N. A. TREC and KREC values in patients with congenital heart defects - neonatal screening data // *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2024. Is. 3. P. 42–53. DOI: 10.53529/2500-1175-2024-3-42-53.
9. Stone N. J., Smith S. C. Jr, Orringer C. E., Rigotti N. A., Navar A. M., Khan S. S., Jones D. W., Goldberg R., Mora S., Blaha M., Pencina M. J., Grundy S. M. Managing Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Young Adults: JACC State-of-the-Art Review // *J. Am Coll Cardiol.* 2022. Vol. 79. Is. 8. P. 819–836. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.016.
10. Barut Z., Akdeniz F. T., Avsar O., Cabbar A. T. Investigation of miRNA-199a-5p Expression and its Clinical Association with LDL Cholesterol Levels in Atherosclerosis // *In Vivo.* 2024. Vol. 38. Is. 6. P. 2656–2664. DOI: 10.21873/invivo.13742.

11. Ridker P. M., Everett B. M., Thuren T., MacFadyen J. G., Chang W. H., Ballantyne C., Fonseca F., Nicolau J., Koenig W., Anker S. D., Kastelein J. J. P., Cornel J. H., 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 P. R. F., Troquay R. P. T., Libby P., Glynn R. J. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease // *N. Engl J. Med.* 2017. Vol. 377. Is. 12. P. 1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
12. Lu C. W., Nguyen N. T. K., Shen S. C., Wu Y. B., Liang H. J., Wu C. H. Botanical Antcin K Alleviates High-Fat Damage in Palm Acid Oil-Treated Vascular Endothelial Cells and Macrophages // *Plants (Basel)*. 2022. Vol. 11. Is. 21. P. 2812. DOI: 10.3390/plants11212812.
13. Melén E., Zar H. J., Siroux V., Shaw D., Saglani S., Koppelman G. H., Hartert T., Gern J. E., 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. Vol. 210. Is. 6. P. 737–754. DOI: 10.1164/rccm.202312-2249SO.
14. Chan S. B., Zhong Y., Lim S. C. J., Poh S., Teh K. L., Soh J. Y., Chong C. Y., Thoon K. C., Seng M., Tan E. S., Arkachaisri T., Liew W. K. Implementation of Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in Singapore While Continuing Routine Bacille-Calmette-Guerin Vaccination Given at Birth // *Front Immunol.* 2022. Vol. 12. P. 794221. DOI: 10.3389/fimmu.2021.794221.
15. Richards S., Pitt J., Choo S. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: Evaluation of a commercial T-cell receptor excision circle-based method in Victorian dried blood spots // *J. Paediatr Child Health.* 2018 Vol. 54. Is. 1. P. 14-19. DOI: 10.1111/jpc.13659.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.