

# Количественные показатели эксцизионных колец TREC и KREC при злокачественных новообразованиях: проспективное когортное исследование

А.В. Султанбаев<sup>1,2</sup>, Ш.И. Мусин<sup>1</sup>, К.В. Меньшиков<sup>1,2</sup>, Н.И. Султанбаева<sup>1</sup>, И.А. Тузанкина<sup>3,4</sup>, Д.О. Липатов<sup>2</sup>, И.А. Меньшикова<sup>2</sup>, М.В. Султанбаев<sup>2</sup>, Д.А. Кудлай<sup>5,6</sup>, А.П. Продеус<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкирии, Уфа, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, Екатеринбург, Россия;

<sup>4</sup>ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия;

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» ФМБА России, Москва, Россия;

<sup>7</sup>ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Минздрава Московской области, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** В онкологии особый интерес вызывает изучение эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) и κ-делеционного элемента рецептора В-клеток (KREC), которые представляют собой внехромосомные структуры ДНК. При многих злокачественных новообразованиях (ЗНО) эффективность применения препаратов контроля иммунных точек зависит от мутационной нагрузки опухоли, что коррелирует с формированием специфического противоопухолевого иммунитета. Количественные показатели эксцизионных колец рекомбинации являются отражением формирования различного репертуара Т-клеточных рецепторов, неотъемлемого компонента в формировании специфического иммунитета. Понимание изменения количественных значений TREC и KREC у онкобольных может улучшить отбор пациентов для назначения иммунотерапии.

**Цель.** Определить количественные показатели TREC и KREC для иммунологической оценки больных с ЗНО.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 55 здоровых лиц и 180 пациентов с ЗНО. В группе здоровой популяции доля лиц мужского пола составила 49,1% (27/55), женского – 50,9% (28/55). Среди больных с ЗНО доля пациентов мужского пола – 20,5% (37/180), женского – 79,5% (143/180). Медиана возраста в группе здоровой популяции составила 36 лет [Q1–Q3: 26–58]. Медиана возраста в группе пациентов с ЗНО – 57 лет [Q1–Q3: 47,5–67].

**Результаты.** В общей популяции здоровых лиц медиана уровня TREC составила 60,1 [Q1–Q3: 31,3–188,9], медиана KREC – 256 [Q1–Q3: 149,8–353]. В общей популяции пациентов со ЗНО медиана уровня TREC составила 4,6 [Q1–Q3: 0,9–17,3], медиана KREC – 111,9 [Q1–Q3: 29,3–339,28]. По результатам исследования нами при оценке отмечены статистически значимые различия показателей TREC и KREC между всеми пациентами с ЗНО и здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,001$ ). Анализ показателей TREC и KREC у пациентов с ЗНО различных локализаций (рак молочной железы, рак яичников, рак легкого, колоректальный рак, меланома кожи, лимфомы) в сравнении со здоровыми лицами отмечены статистически значимые различия уровня TREC ( $p = 0,001$ ;  $p < 0,001$ ). При анализе уровня KREC в исследуемых группах получены статистически значимые различия у пациентов с ЗНО яичников ( $p < 0,001$ ), лимфомой ( $p < 0,001$ ), колоректальным раком ( $p = 0,001$ ) и меланомой ( $p = 0,039$ ) в сравнении со здоровыми лицами. При сравнении групп попарно установлено, что уровень TREC у пациентов со ЗНО в возрастной группе 25–44 года оказался значимо выше, чем в возрастной группе 45–60 лет ( $p = 0,03$ ); уровень TREC в возрастной группе 25–44 года – значимо выше, чем в возрастной группе лиц старше 60 лет ( $p < 0,001$ ); уровень TREC в возрастной группе 45–60 лет оказался значимо выше, чем в возрастной группе более 60 лет ( $p < 0,001$ ). Статистически значимых различий уровня KREC у исследуемых пациентов с ЗНО в зависимости от возрастной группы не установлено ( $p = 0,16$ ), т.е. возрастные отличия групп по уровню KREC отсутствовали.

**Заключение.** Полученные результаты демонстрируют значимое снижение содержания TREC и KREC у пациентов с ЗНО в сравнении со здоровыми лицами. Исследование эксцизионных колец TREC и KREC периферической крови является одним из многообещающих подходов иммунологической оценки онкологических пациентов.

**Ключевые слова:** канцерогенез, V(D)J рекомбинация, противоопухолевый иммунитет, антигены, антитела, TREC, KREC

**Для цитирования:** Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В., Султанбаева Н.И., Тузанкина И.А., Липатов О.Н., Меньшикова И.А., Султанбаев М.В., Кудлай Д.А., Продеус А.П. Количественные показатели эксцизионных колец TREC и KREC при злокачественных новообразованиях: проспективное когортное исследование. Современная Онкология. 2024;26(2):132–138. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202679

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Султанбаев Александр Валерьевич** – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКД, доц. каф. педагогики и психологии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: sultanbaevav@onkorb.ru

**Мусин Шамиль Исмагилович** – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд.-нием №6 ГАУЗ РКД. E-mail: musin\_shamil@mail.ru

**Меньшиков Константин Викторович** – канд. мед. наук, врач-онколог отд. химиотерапии ГАУЗ РКД, доц. каф. онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: kmenshikov80@bk.ru

**Султанбаева Надежда Ивановна** – врач-онколог отд.-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГАУЗ РКД. E-mail: nd.sultan@rambler.ru

**Тузанкина Ирина Александровна** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии ФГБУН ИИФ УрО РАН, врач – аллерголог-иммунолог научного отд.-ла ГАУЗ СО ОДКБ, засл. деят. науки РФ. E-mail: ituzan@yandex.ru

✉ **Alexander V. Sultanbaev** – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary, Bashkir State Medical University. E-mail: sultanbaevav@onkorb.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

**Shamil I. Musin** – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: musin\_shamil@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1185-977X

**Konstantin V. Menshikov** – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary, Bashkir State Medical University. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

**Nadezda I. Sultanbaeva** – oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: nd.sultan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5926-0446

**Irina A. Tuzankina** – D. Sci. (Med.), Prof., Institute of Immunology and Physiology, Regional Childrens Clinical Hospital. E-mail: ituzan@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7496-0950

# Quantitative indicators of TREC and KREC excision circles in malignancies: a prospective cohort study

Alexander V. Sultanbaev<sup>✉1,2</sup>, Shamil I. Musin<sup>1</sup>, Konstantin V. Menshikov<sup>1,2</sup>, Nadezda I. Sultanbaeva<sup>1</sup>, Irina A. Tuzankina<sup>3,4</sup>, Danila O. Lipatov<sup>2</sup>, Irina A. Menshikova<sup>2</sup>, Mikhail V. Sultanbaev<sup>2</sup>, Dmitry A. Kudlay<sup>5,6</sup>, Andrey P. Prodeus<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia;

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

<sup>3</sup>Institute of Immunology and Physiology, Yekaterinburg, Russia;

<sup>4</sup>Regional Childrens Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia;

<sup>5</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>6</sup>State Scientific Center "Institute of Immunology", Moscow, Russia;

<sup>7</sup>Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** In oncology, of particular interest is the study of the T-cell receptor excision circles (TREC) and the  $\kappa$ -deletion B-cell receptor excision circles (KREC), which are extrachromosomal DNA structures. In many malignancies, the effectiveness of immune checkpoint inhibitors depends on the mutational load of the tumor, which correlates with the formation of specific antitumor immunity. Quantitative indicators of recombination excision circles reflect the occurrence of a different repertoire of T-cell receptors, an integral component in the formation of specific immunity. Understanding the change in quantitative values of TREC and KREC in cancer patients can improve the selection of patients for immunotherapy.

**Aim.** To determine quantitative indicators of TREC and KREC for immunological evaluation of patients with malignancies.

**Materials and methods.** The study included 55 healthy individuals and 180 patients with malignancies. Among healthy individuals, 49.1% (27/55) were males and 50.9% (28/55) females. Among patients with malignancies, 20.5% (37/180) were males and 79.5% (143/180) females. The median age in healthy individuals was 36 years [Q1–Q3: 26–58]. The median age in the group of patients with malignancies was 57 years [Q1–Q3: 47.5–67].

**Results.** In the general population of healthy individuals, the median TREC level was 60.1 [Q1–Q3: 31.3–188.9] and the median KREC level was 256 [Q1–Q3: 149.8–353]. In the general population of patients with malignancies, the median TREC rate was 4.6 [Q1–Q3: 0.9–17.3] and the median KREC was 111.9 [Q1–Q3: 29.3–339.28]. According to the results of the study, we noted statistically significant differences in TREC and KREC indices between all patients with malignancies and healthy individuals ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.001$ ). Analysis of TREC and KREC indices in patients with malignancies of various localizations (breast cancer, ovarian cancer, lung cancer, colorectal cancer, skin melanoma, lymphomas) in comparison with healthy individuals statistically significant differences in TREC level were noted ( $p = 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). When analyzing the KREC level in the studied groups, statistically significant differences in patients with ovarian malignancies ( $p < 0.001$ ), lymphoma ( $p < 0.001$ ), colorectal cancer ( $p = 0.001$ ) and melanoma ( $p = 0.039$ ) in comparison with healthy individuals were obtained. When comparing groups pairwise, it was found that TREC level in patients with malignancies in the age group of 25–44 years was significantly higher than in the age group of 45–60 years ( $p = 0.03$ ); TREC level in the age group of 25–44 years was significantly higher than in the age group of persons over 60 years ( $p < 0.001$ ); TREC level in the age group of 45–60 years was significantly higher than in the age group over 60 years ( $p < 0.001$ ). Statistically significant differences of KREC level in the studied patients with malignancies depending on the age group were not established ( $p = 0.16$ ), there were no age differences of groups by KREC level.

**Conclusion.** The results demonstrate a significant decrease in TREC and KREC levels in patients with malignancies compared to healthy individuals. The study of TREC and KREC excision circles in peripheral blood is one of the promising approaches for the immunological evaluation of cancer patients.

**Keywords:** carcinogenesis, V(D)J recombination, antitumor immunity, KREC, TREC

**For citation:** Sultanbaev AV, Musin ShI, Menshikov KV, Sultanbaeva NI, Tuzankina IA, Lipatov DO, Menshikova IA, Sultanbaev MV, Kudlay DA, Prodeus AP. Quantitative indicators of TREC and KREC excision circles in malignancies: a prospective cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):132–138. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202679

## Информация об авторах / Information about the authors

**Липатов Данила Олегович** – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО БГМУ.  
E-mail: lipatov911@gmail.com

**Меньшикова Ирина Асхатовна** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ.  
E-mail: i-menshikova@bk.ru

**Султанбаев Михаил Валерьевич** – канд. хим. наук, ФГБОУ ВО БГМУ

**Кудлай Дмитрий Анатольевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"»

**Продеус Андрей Петрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии Высшей медицинской школы ГБУЗ МО «НИКИ детства», гл. внештатный детский аллерголог-иммунолог Минздрава Московской области

**Danila O. Lipatov** – Student, Bashkir State Medical University.  
E-mail: lipatov911@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3193-9008

**Irina A. Menshikova** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: i-menshikova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8665-8895

**Mikhail V. Sultanbaev** – Cand. Sci. (Chem.), Bashkir State Medical University.  
ORCID: 0000-0002-2222-4940

**Dmitry A. Kudlay** – D. Sci. (Med.), Corr. Member RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), State Scientific Center "Institute of Immunology". ORCID: 0000-0003-1878-4467

**Andrey P. Prodeus** – D. Sci. (Med.), Prof., Research Clinical Institute of Childhood.  
ORCID: 0000-0001-5435-1859

## Введение

Как известно, рак – это системное заболевание, которое на всех этапах канцерогенеза сопровождается изменениями иммунной системы. Способствуют ли поломки иммунитета возникновению рака и поддерживают ли рост опухоли или онкогенез приводит к изменению иммунитета – зависит от ракурса взгляда на проблему. Но в итоге глобальный иммунный ландшафт в пределах опухоли и вне значительно меняется на этапах канцерогенеза. Область иммунологии новообразований в значительной степени сосредоточена на местных иммунных реакциях в микроокружении опухоли, однако локальный и системный иммунитет между собой взаимосвязаны [1]. Таким образом, полное понимание иммунных реакций на злокачественное новообразование (ЗНО) должно охватывать линии не только иммунных клеток микроокружения опухоли, но и всей иммунной системы в целом. На существование периферических иммунных изменений у онкологических больных впервые указано в середине 1970-х годов Боуном и Лаудером [2] при опухолях желудочно-кишечного тракта. Лимфопения наблюдалась более чем у 20% пациентов с запущенным заболеванием и только у 3% – с локализованным заболеванием [3–5]. Согласно анализу трех баз данных по ранее опубликованным проспективным многоцентровым исследованиям, при метастатическом раке молочной железы (РМЖ), при распространенной саркоме мягких тканей и агрессивной диффузной крупноклеточной неходжкинской лимфоме лимфопения отмечена у 24–27% пациентов и значимо коррелировала с показателями общей выживаемости [4, 6]. Лимфопения, как правило, наблюдается на поздних стадиях заболевания и коррелирует с неблагоприятным прогнозом [7].

Системные иммунные нарушения, возникающие в процессе развития опухоли, несомненно, оказывают влияние на противоопухолевый иммунный ответ. Также системные иммунологические изменения возникают при применении различных методов лечения (хирургия, химиотерапия, облучение) и, конечно же, оказывают влияние на его состояние. Знание иммунного профиля пациента позволит прогнозировать течение заболевания, эффективность противоопухолевой терапии. Методы количественного определения иммунных маркеров в руках врача-онколога могут стать эффективным инструментом ранней диагностики, прогнозирования течения рака, а также оценки эффективности проводимой терапии [8].

Подавляющее большинство исследований, в которых освещены периферические иммунные нарушения при ЗНО, описывают увеличение незрелых и иммуносупрессивных миелоидных популяций. Это нарушение наиболее заметно проявляется в экспансии незрелых нейтрофилов и моноцитов в перитуморальной области, которые затем также перемещаются в микроокружение опухоли и способствуют местной иммуносупрессии [9]. По данным В. Allen и соавт. на трех моделях РМЖ (АТЗ, 4Т1, ММТV-РyMT) у мышей, получено обширное ремоделирование иммунной системы, характеризующееся повышением количества нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов, наряду со снижением числа дендритных клеток, популяции В- и Т-клеток. Эти данные демонстрируют факт того, что развитие опухоли резко реструктурирует глобальный иммунный ландшафт по линиям иммунных клеток [10]. По данным W. Wu и соавт. [11], количество циркулирующих гранулоцитарно-моноцитарных предшественников в периферической крови пациентов с различными вариантами ЗНО увеличено в 4–7 раз. При этом у пациентов с солидными опухолями отмечено, что циркулирующие гемопоэтические предшественники проявляли миелоидный уклон с перекосом в сторону гранулоцитарной дифференцировки. Эти миелоидные предшественники коррелируют с прогрессированием заболевания. Авторы исследования предполагают, что опухолевые факторы могут регулировать дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников (HSPCs – hematopoietic stem and progenitor cells) в костном мозге и впоследствии способствовать нарушению регуляции кроветворения [11]. Гемопоэтические стволовые клетки мобилируются для пролиферации и дифференцировки в сторону

моноцитарного и гранулоцитарного ростков, что приводит к периферической экспансии и внутриопухолевому накоплению незрелых иммуносупрессивных нейтрофилов, а опухоль-ассоциированные нейтрофилы (ОАН) становятся важным компонентом микроокружения опухоли. ОАН могут быть частью воспаления, которое способствует развитию опухоли, путем запуска ангиогенеза, ремоделирования внеклеточного матрикса, метастазирования и иммуносупрессии [12]. В некоторых исследованиях отмечено, что в большинстве человеческих опухолей, но не во всех, высокая инфильтрация ОАН связана с неблагоприятным прогнозом [13]. Метаанализ более 40 тыс. пациентов показал, что повышение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам связано с неблагоприятным прогнозом у пациентов с мезотелиомой, раком поджелудочной железы, почечно-клеточным раком, колоректальным раком, раком желудочно-пищеводного тракта, немелкоклеточным раком легкого, холангиокарциномой и гепатоцеллюлярной карциномой [14].

Некоторыми авторами отмечено, что на этапах канцерогенеза наблюдаются нарушения функций дендритных клеток [15]. Антигенпрезентирующие клетки имеют важное значение в развитии противоопухолевого иммунного ответа, так как дендритные клетки в том числе являются важными организаторами праймирования, дифференцировки и пролиферации CD8<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов [15]. Так, во многих исследованиях отмечено, что по сравнению со здоровыми лицами наблюдается снижение субпопуляций дендритных клеток в периферической крови при меланоме, плоскоклеточном раке головы и шеи, РМЖ, раке легких, раке почек, раке предстательной железы и яичников [16].

По результатам исследований отмечено, что как на фоне изменения иммунной системы повышается риск развития онкопатологии, так и на фоне развития ЗНО наблюдаются иммуносупрессия и иммуномодуляция [17]. Ввиду происходящих процессов особый интерес представляет изучение эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) и κ-делеционного элемента рецептора В-клеток (KREC), являющихся внехромосомными структурами ДНК. Известно, что TREC и KREC, образующиеся в процессе V(D)J-рекомбинации, характеризуют разнообразие антигенного репертуара Т- и В-клеток. Снижение TREC и KREC ниже возрастных значений может быть проявлением различных форм первичных и вторичных иммунодефицитов в любом возрасте. В зависимости от назначенных схем противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов может развиваться вторичный иммунодефицит [17].

**Цель исследования** – определение количественных показателей TREC и KREC для иммунологической оценки больных с ЗНО.

## Материалы и методы

Этическим комитетом ГАУЗ РКОД 21 июля 2022 г. утвержден протокол «ИО-001» одноцентрового нерандомизированного открытого клинического исследования «Определение TREC и KREC у пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций». В соответствии с критериями включения в основную группу вошли пациенты с диагнозом: меланома кожи, плоскоклеточный рак головы и шеи, РМЖ, лимфома, рак легкого, рак яичников, колоректальный рак. Также проведен анализ показателей TREC и KREC у здоровых людей, составивших контрольную группу. Пациенты с ЗНО согласно плану протокола распределены по двум подгруппам. В 1-ю подгруппу вошли «первичные» пациенты с ранним раком, которым не проводились специальные методы лечения, а с момента первичной постановки диагноза им применены радикальные методы лечения и после завершения лечения они находятся в группе диспансерного наблюдения. Во 2-ю подгруппу вошли пациенты с распространенным процессом, которым проводилась системная лекарственная терапия. В обеих группах пациентов забор крови осуществлялся до применения специальных методов лечения. Стратификация пациентов проводилась с учетом основных факторов, влияющих на иммунный статус и течение заболевания: возраст,

распространенность заболевания, наличие драйверных мутаций, линия терапии и схема лечения, уровень форменных элементов крови.

Пациенты перед обследованием скринировались в соответствии с критериями включения:

- 1) пациенты указанных локализаций в соответствии с группами и планом лечения;
- 2) возраст от 18 лет и старше;
- 3) функциональный статус по ECOG не более 2;
- 4) информированное письменное согласие пациента на исследование по данному протоколу.

Основными критериями исключения являлись:

- 1) психические нарушения;
- 2) тяжелая сопутствующая патология;
- 3) отсутствие информированного согласия;
- 4) инфекционные заболевания.

Забор венозной крови в вакуумную пробирку производился по стандартной технологии из кубитальной вены: взятие крови осуществлялось из вены натошак, при минимальной физической активности непосредственно перед взятием (в течение 15 мин), в положении пациента сидя или лежа. Кровь должна поступать свободным током непосредственно в вакуумную пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (фиолетовые крышки). После взятия крови пробирку в соответствии с инструкцией плавно переворачивали несколько раз для перемешивания с антикоагулянтом.

Для выделения РНК/ДНК из клинического материала использовался комплект реагентов «РИБО-преп». Комплект реагентов «РИБО-преп» предназначен для выделения тотальной РНК/ДНК из клинического материала (плазмы периферической крови, ликвора, амниотической жидкости, мазков из носа, зева, слюны) для последующего анализа методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции. Количественный анализ TREC и KREC проводили с использованием набора реагентов «ИММУНО-БИТ» (АБВ-тест, Россия) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Анализатор: амплификатор Real-time CFX96, Bio-Rad Laboratories, США. Детектирующий амплификатор ДТ-96, ДНК-Технология, Россия. Аналитическая чувствительность тест-системы:  $1 \times 10^3$  копий/мл. Аналитическая специфичность тест-системы: 100%.

Нормальность распределения количественных показателей определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова; анализ количественных показателей – U-критерия Манна–Уитни; поправка на множественность сравнений – поправка Бонферрони.

## Результаты

Выполнен анализ результатов исследования 180 пациентов с ЗНО. В контрольную группу вошли 55 здоровых лиц. Среди здоровых лиц доля участников мужского пола составила 49,1% (27/55), женского – 50,9% (28/55). В основной группе скринированы 180 «первичных» пациенты с ранним раком, которым не проводились специальные методы лечения. Среди больных с ЗНО доля пациентов мужского пола составила 20,5% (37/180), женского – 79,5% (143/180). Медиана возраста в группе здоровой популяции составила 36 лет [ $Q_1$ – $Q_3$ : 26–58]. Медиана возраста в группе пациентов с ЗНО – 57 лет [ $Q_1$ – $Q_3$ : 47,5–67]. В табл. 1 представлена характеристика пациентов.

Результаты определения количественных показателей TREC и KREC у здоровых лиц представлены в табл. 2. У женщин медиана уровня TREC составила 89,7 [ $Q_1$ – $Q_3$ : 25,9–258,7], медиана KREC – 279,3 [ $Q_1$ – $Q_3$ : 162,3–406]. У мужчин медиана уровня TREC составила 50 [ $Q_1$ – $Q_3$ : 31,3–170,1], медиана KREC – 239 [ $Q_1$ – $Q_3$ : 141,5–291]. Статистически значимых различий в уровне TREC и KREC между здоровыми женщинами и мужчинами не выявлено ( $p=0,9$ ;  $p=0,26$ ).

Для определения референсных значений TREC и KREC для пациентов старше 17 лет российскими учеными впервые проведены исследования среди лиц в возрасте от 18 до 83 лет. В результате проведенных исследований авторами установлены пороговые значения концентрации ДНК TREC и KREC для

Таблица 1. Структура исследуемых пациентов с ЗНО  
Table 1. Structure of study patients with malignancies

Локализация опухоли	Число	%
РМЖ	63	35
Рак яичников	38	21,1
Меланома	28	15,6
Лимфомы	20	11,1
Рак легкого	16	8,9
Колоректальный рак	15	8,3
Всего	180	100

цельной крови и сухих пятен крови у лиц следующих возрастных групп: 18–24 года, 25–44 года, 45–60 лет и старше 60 лет [18].

Результаты анализа показателей TREC, исследованных нами в различных возрастных группах здоровой популяции, представлены в табл. 3. Установлены статистически значимые различия показателей TREC в различных возрастных группах ( $p<0,001$ ).

Таким образом, установлены статистически значимые различия в показателях TREC между возрастными группами 18–24, 25–44 года, 45–60 и 60 лет и старше.

Результаты анализа показателей KREC в различных возрастных группах здоровой популяции представлены в табл. 4.

По данным анализа результатов уровня KREC в различных возрастных группах статистически значимых различий не выявлено ( $p=0,26$ ). По данным исследования у здоровых лиц медианы уровня TREC и KREC с увеличением возраста имели тенденцию к снижению, что сопоставимо с данными из литературных источников [18] и является отражением возрастных изменений лимфопоэза.

Результаты изучения уровня TREC и KREC у пациентов с ЗНО различных локализаций представлены в табл. 5. В общей популяции пациентов с ЗНО медиана уровня TREC составила 4,6 [ $Q_1$ – $Q_3$ : 0,9–17,3], медиана KREC – 111,9 [ $Q_1$ – $Q_3$ : 29,3–339,28]. По результатам исследования нами при оценке отмечены статистически значимые различия показателей TREC и KREC между всеми пациентами с ЗНО и здоровыми лицами ( $p<0,001$ ;  $p=0,001$ ).

По результатам определения уровня эксцизионных колец T-клеточного рецептора и κ-делеционного элемента рецептора В-клеток проведен анализ показателей TREC и KREC у пациентов с ЗНО различных локализаций. Результаты исследования представлены в табл. 5. Во всех исследуемых группах в сравнении со здоровыми лицами отмечены статистически значимые различия уровня TREC ( $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ). При анализе уровня KREC в исследуемых группах получены статистически значимые различия у пациентов с ЗНО яичников ( $p<0,001$ ), лимфомой ( $p<0,001$ ), колоректальным раком ( $p=0,001$ ) и меланомой ( $p=0,039$ ) в сравнении со здоровыми лицами.

Учитывая опубликованные [18] и полученные нами в здоровой популяции результаты, свидетельствующие о снижении медианы уровня TREC и KREC с увеличением возраста, мы провели сравнительный анализ значений TREC и KREC у пациентов с ЗНО в возрастных группах 18–24, 24–44 года, 45–60 и старше 60 лет, что представлено в табл. 6, 7.

По результатам нашего исследования выявлены статистически значимые отличия уровня TREC в различных возрастных группах ( $p=0,001$ ).

При сравнении групп попарно с применением поправки Бонферрони установлено, что уровень TREC в возрастной группе 25–44 года оказался значимо выше, чем в возрастной группе 45–60 лет ( $p=0,03$ ); уровень TREC в возрастной группе 25–44 года – значимо выше, чем в возрастной группе лиц старше 60 лет ( $p<0,001$ ); уровень TREC в возрастной группе 45–60 лет оказался значимо выше, чем в возрастной группе более 60 лет ( $p<0,001$ ).

Результаты исследования уровня KREC у пациентов с ЗНО в разных возрастных группах представлены в табл. 7.

Таблица 2. Показатели TREC и KREC у здоровых лиц  
Table 2. TREC and KREC levels in healthy subjects

Пол	n	TREC/10 <sup>5</sup> PBMC		p	KREC/10 <sup>5</sup> PBMC		p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Женщины	28	89,7	25,9-258,7	0,53	279,3	162,3-406	0,13
Мужчины	27	50	31,3-170,1		239	141,5-291	
Всего	55	60,1	31,3-188,9		256	149,8-353	

Таблица 3. Значение TREC у здоровой популяции в разных возрастных группах  
Table 3. TREC levels in healthy subjects of different age groups

Возрастная группа	Референсные значения концентрации TREC/10 <sup>5</sup> PBMC, Me [18]	n	TREC/10 <sup>5</sup> PBMC		p
			Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
18-24 года	456,0	12	460	331-574	p<0,001*, p <sub>1-2</sub> =0,001*, p <sub>1-3</sub> <0,001*, p <sub>1-4</sub> <0,001*, p <sub>2-3</sub> =1, p <sub>2-4</sub> =0,54, p <sub>3-4</sub> =1
25-44 года	255,0	18	86	30,5-165,8	
45-60 лет	45,4	14	43	19,8-67	
Старше 60 лет	18,4	11	32	15-43,5	
Всего		55			

\*Здесь и далее в табл. 5, 6: различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 4. Значение KREC у здоровой популяции в разных возрастных группах  
Table 4. KREC levels in healthy subjects of different age groups

Возрастная группа	Референсные значения концентрации KREC/10 <sup>5</sup> PBMC, Me [18]	n	KREC/10 <sup>5</sup> PBMC		p
			Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
18-24 года	281,0	12	244	162,3-350	0,26
25-44 года	251,0	18	361	118,1-441,8	
45-60 лет	259,0	14	266,6	189-300	
Старше 60 лет	129,5	11	193	120,5-248,5	
Всего		55			

Таблица 5. Показатели TREC и KREC в исследуемых группах  
Table 5. TREC and KREC levels in the study groups

Контингент	TREC/10 <sup>5</sup> PBMC		p	KREC/10 <sup>5</sup> PBMC		p
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Здоровые	60,1	31,3-188,9	<0,001*	256	149,8-353	0,001*
ЗНО	4,6	0,9- 17,3		111,9	29,3-339,28	
<i>По локализациям</i>						
РМЖ	9,5	2,5- 32,7	0,001*	201,7	73,2-516,3	0,58
Рак яичников	3,9	0,9- 16,3	<0,001*	101,6	27,2- 221,2	<0,001*
Меланома	4,82	1,48-13,7	<0,001*	109,7	33,5-361,3	0,039*
Лимфомы	1,31	0,24-15,8	<0,001*	26,9	5,2-82,6	<0,001*
Рак легкого	4,3	1,4-9,9	<0,001*	137,2	29-392,1	0,074
Колоректальный рак	0,85	0,4-2,1	<0,001*	46,7	6,7-179,7	0,001*

Таблица 6. Значение TREC у пациентов с ЗНО в разных возрастных группах  
Table 6. TREC levels in cancer patients of different age groups

Возрастная группа	Референсные значения концентрации TREC/10 <sup>5</sup> PBMC, Me [18]	n	TREC/10 <sup>5</sup> PBMC		p
			Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
18-24 года	456,0	5	12,1	2,1-16,9	p<0,001*, p <sub>1-2</sub> =1, p <sub>1-3</sub> =1, p <sub>1-4</sub> =0,2, p <sub>2-3</sub> =0,03*, p <sub>2-4</sub> <0,001*, p <sub>3-4</sub> <0,001*
25-44 года	255,0	32	35,7	10,1-67,4	
45-60 лет	45,4	65	9,6	1,6-23,1	
Старше 60 лет	18,4	78	1,2	0,3-4,1	

Таблица 7. Значение KREC у пациентов с ЗНО в разных возрастных группах  
Table 7. KREC levels in cancer patients of different age groups

Возрастная группа	Референсные значения концентрации KREC/10 <sup>6</sup> PBMC, Me [18]	n	KREC/10 <sup>6</sup> PBMC		p
			Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
18–24 года	281,0	5	118,9	53,5–312,8	0,16
25–44 года	251,0	32	244,5	47–744,3	
45–60 лет	259,0	65	100,9	34,1–252,8	
Старше 60 лет	129,5	78	99,3	14,2–392,2	

Статистически значимых различий уровня KREC у исследуемых пациентов с ЗНО в зависимости от возрастной группы не установлено ( $p=0,16$ ), т.е. возрастные отличия групп по уровню KREC отсутствовали.

## Обсуждение

Изменение иммунного профиля пациентов является неотъемлемой частью онкогенеза.

Многие виды ЗНО приводят к супрессии естественной противоопухолевой активности иммунной системы. Исходя из изложенных данных, большой интерес представляет изменение концентрации прелимфоцитов, которое отражается в снижении абсолютного количества лимфоцитов. Одним из методов, позволяющих охарактеризовать наличие Т- и В- лимфоцитарного иммунодефицита, может оказаться количественная оценка TREC и KREC.

Из впервые полученных нами результатов следует, что у онкологических больных снижение количества TREC и KREC в крови может свидетельствовать о наличии иммунодефицита. На сегодняшний день данная методика не применяется в рутинной практике в онкологии, но широко внедрена в педиатрической практике в системе неонатального скрининга первичных иммунодефицитов [19–21]. Данная методика исследования вызывает интерес во всех сферах медицины, в которых проводятся исследования по анализу концентрации TREC и KREC на фоне клеточных иммунодефицитов при других патологиях, включая ВИЧ, аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также при трансплантации солидных органов и ЗНО [22–27]. Определенные результаты, достигнутые в исследовании TREC и KREC при гемобластозах, позволяют использовать их для проведения исследований при различных ЗНО. Немногие данные различных авторов свидетельствуют о значимых изменениях показателей KREC и TREC у онкобольных, а также о прогностической значимости результатов лечения в зависимости от их показателей [25, 28, 29]. Полученные нами данные свидетельствуют об иммунодефиците у онкобольных, который отражается в значимых изменениях TREC и KREC при солидных злокачественных опухолях яичников, легкого, колоректальном раке, меланоме и при гемобластозах. У пациентов с диагнозом РМЖ при достоверно значимом уменьшении TREC по сравнению со здоровыми лицами нами не отмечены различия в количественных показателях KREC. Мы также определили снижение уровня KREC и TREC у онкобольных во всех возрастных группах по сравнению с ранее описанными референсными значениями [18].

В настоящее время представлены первые результаты исследования уровней KREC и TREC у онкобольных и здоровых взрослых лиц в различных возрастных и нозологических группах. Особый интерес представляют данные об изменениях показателей эксцизионных колец в зависимости от возраста в здоровой популяции [30, 31] и среди больных с ЗНО, которые могут отражать корреляционную зависимость уменьшения эксцизионных колец и развития ЗНО в различных возрастных группах [32]. Дальнейшее развитие иммуноонкологии позволит учитывать изменения показателей TREC и KREC в динамике и использовать прогностическое значение этих изменений на результаты лечения и показатели выживаемости. Прогресс стратегий лечения ЗНО требует более глубокого понимания иммунологических взаимоотношений между опухолью и организмом

в целом. Данное исследование приближает понимание происходящих иммунологических изменений у пациентов данного контингента и патогенетическое обоснование использования этих диагностических методов для прогнозирования течения болезни и определения стратегий лечения.

## Заключение

Полученные результаты демонстрируют значимое снижение содержания TREC и KREC у пациентов с ЗНО в сравнении со здоровыми лицами. Эти данные подтверждают мнение о том, что системное повреждение иммунной системы происходит при различных типах опухолей. Полученные нами данные также указывают на снижение уровня эксцизионных колец с увеличением возраста пациентов. Необходима дальнейшая работа по исследованию различных типов иммунных состояний у пациентов с различными вариантами ЗНО и определению возможностей корреляции терапии в зависимости от гистологических форм, стадии, возраста, методов лечения для определения их прогностического значения. Исследование эксцизионных колец периферической крови является одним из многообещающих подходов к определению иммунного профиля онкологических пациентов.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков, Н.И. Султанбаева – концепция, дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; И.А. Тузанкина, Д.А. Кудлай, М.В. Султанбаев, А.П. Продеус, И.А. Меньшикова, Д.О. Липатов – редактирование.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.V. Sultanbaev, Sh.I. Musin, K.V. Menshikov, N.I. Sultanbaeva — study concept, study design, data collection and processing, text writing; I.A. Tuzankina, D.A. Kudlay, M.V. Sultanbaev, A.P. Prodeus, I.A. Menshikova, D.O. Lipatov — editing.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГАУЗ РКОД 21 июля 2022 г. (протокол «ИО-001»). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Republican Clinical Oncology Dispensary (21.07.2022 protocol "ИО-001"). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schultze JL, Mass E, Schlitzer A. Emerging principles in myelopoiesis at homeostasis and during infection and inflammation. *Immunity*. 2019;50:288–301.
- Bone G, Lauder I. Cellular immunity, peripheral blood lymphocyte count and pathological staging of tumours in the gastrointestinal tract. *Br J Cancer*. 1974;30(3):215–21. DOI:10.1038/bjc.1974.184
- Borg C, Ray-Coquard I, Philip I, et al. CD4 lymphopenia as a risk factor for febrile neutropenia and early death after cytotoxic chemotherapy in adult patients with cancer. *Cancer*. 2004;101:2675–80. DOI:10.1002/cncr.20688
- Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T, et al. Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. *Br J Cancer*. 2003;88(2):181–6. DOI:10.1038/sj.bjc.6600724
- Peron J, Cropet C, Tredan O, et al. CD4 lymphopenia to identify end-of-life metastatic cancer patients. *Eur J Cancer*. 2013;49:1080–9. DOI:10.1016/j.ejca.2012.11.003
- Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res*. 2009;69(13):5383–91. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-3845
- Trédan O, Manuel M, Clapisson G, et al. Patients with metastatic breast cancer leading to CD4+ T cell lymphopenia have poor outcome. *Eur J Cancer*. 2013;49(7):1673–82. DOI:10.1016/j.ejca.2012.11.028
- Hiam-Galvez KJ, Allen BM, Spitzer MH. Systemic immunity in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(6):345–59. DOI:10.1038/s41568-021-00347-z
- Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(4):253–68. DOI:10.1038/nri3175
- Allen BM, Hiam KJ, Burnett CE, et al. Systemic dysfunction and plasticity of the immune macroenvironment in cancer models. *Nat Med*. 2020;26(7):1125–34. DOI:10.1038/s41591-020-0892-6
- Wu WC, Sun HW, Chen HT, et al. Circulating hematopoietic stem and progenitor cells are myeloid-biased in cancer patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(11):4221–6. DOI:10.1073/pnas.1320753111
- Jailion S, Ponzetta A, Di Mitri D, et al. Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(9):485–503. DOI:10.1038/s41568-020-0281-y
- Shaul ME, Fridlender ZG. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(10):601–20. DOI:10.1038/s41571-019-0222-4
- Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju124. DOI:10.1093/jnci/dju124
- Binnewies M, Mujal AM, Pollack JL, et al. Unleashing Type-2 Dendritic Cells to Drive Protective Antitumor CD4+ T Cell Immunity. *Cell*. 2019;177(3):556–71.e16. DOI:10.1016/j.cell.2019.02.005
- Failli A, Legitimo A, Orsini G, et al. Numerical defect of circulating dendritic cell subsets and defective dendritic cell generation from monocytes of patients with advanced melanoma. *Cancer Lett*. 2013;337(2):184–92. DOI:10.1016/j.canlet.2013.05.013
- Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В., и др. Прогностическое значение эксцизионных колец KREC и TREC при злокачественных новообразованиях. Материалы V юбилейного Международного Форума онкологии и радиологии. Москва, 19–23 сентября 2022 г.; с. 191 [Sultanbaev AV, Musin ShI, Men'shikov KV, et al. Prognosticheskoe znachenie ekstsizionnykh kolets KREC i TREC Pri zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh. Materialy V yubileynogo Mezhdunarodnogo Foruma onkologii i radiologii. Moscow, 19–23 sentyabria 2022 g.; p. 191 (in Russian)].
- Давыдова Н.В., Продеус А.П., Образцов И.В., и др. Референсные значения концентрации TREC и KREC у взрослых. *Врач*. 2021;32(6):21–8 [Davydova NV, Obratsov IV, et al. Reference values for TREC and KREC concentrations in adults. *Vrach*. 2021;32(6):21–8 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2021-06-05
- Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Продеус А.П., и др. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния и T-/B-клеточные лимфопении как основа формирования групп риска детей с врожденными патологиями. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(2):8–15 [Korsunsky IA, Kudlay DA, Prodeus AP, et al. Neonatal screening for primary immunodeficiency and T-/B-cell lymphopenia as the basis for the formation of risk groups for children with congenital pathologies. *Pediatrics n.a. GN Speransky*. 2020;99(2):8–15 (in Russian)].
- Дерябина С.С., Тузанкина И.А., Черемохин Д.А., и др. Пилотный проект неонатального скрининга на первичные иммунодефициты в Свердловской области – от скрининга к диспансеризации. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2023;102(3):95–106 [Deryabina SS, Tuzankina IA, Cheremokhin DA, et al. Pilot regional project of neonatal screening for primary immunodeficiencies in Sverdlovsk Oblast of Russia. From screening to prophylactic medical checkup. *Pediatrics n.a. GN Speransky*. 2023;102(3):95–106 (in Russian)]. DOI:10.24110/0031-403X-2023-102-3-95-106
- Корсунский И.А., Продеус А.П., Румянцев А.Г., и др. Скрининг новорожденных на первичные иммунодефициты и группу риска иммунорегуляторных расстройств, требующих диспансерного наблюдения. *Педиатрия*. 2019;98(3):49–54 [Korsunsky IA, Prodeus AP, Rumyantsev AG, et al. Screening of newborns for primary immunodeficiencies and risk groups for immunoregulatory disorders requiring follow-up. *Pediatrics*. 2019;98(3):49–54 (in Russian)]. DOI:10.24110/0031-403X-2019-98-3-49-54
- Drylewicz J, Vrisekoop N, Mugwagwa T, et al. Reconciling Longitudinal Naive T-Cell and TREC Dynamics during HIV-1 Infection. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152513. DOI:10.1371/journal.pone.0152513
- Mikhael NL, Elsorady M. Clinical significance of T cell receptor excision circle (TREC) quantitation after allogeneic HSCT. *Blood Res*. 2019;54(4):274–81. DOI:10.5045/br.2019.54.4.274
- Morgun A, Shulzhenko N, Socorro-Silva A, et al. T cell receptor excision circles (TRECs) in relation to acute cardiac allograft rejection. *J Clin Immunol*. 2004;24(6):612–6. DOI:10.1007/s10875-004-6246-1
- Söderström A, Vonlanthen S, Jönsson-Videsäter K, et al. T cell receptor excision circles are potential predictors of survival in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with acute myeloid leukemia. *Front Immunol*. 2022;13:954716. DOI:10.3389/fimmu.2022.954716
- Savchenko AA, Tikhonova E, Kudryatsev I, et al. TREC/KREC Levels and T and B Lymphocyte Subpopulations in COVID-19 Patients at Different Stages of the Disease. *Viruses*. 2022;14(3):646. DOI:10.3390/v14030646
- Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А., и др. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор, 2021 [Kozlov VA, Tikhonova EP, Savchenko AA, et al. Klinicheskaya immunologiya. Prakticheskoe posobie dlia infektsionistov. Krasnoyarsk: Polikor, 2021 (in Russian)]. DOI:10.17513/np.518
- Образцов И.В., Гордукова М.А., Цветкова Е.В., и др. Эксцизионные кольца V(D)J рекомбинации В- и Т-клеток как показатели иммунологической реконструкции у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016;15(4):42–50 [Obraztsov IV, Gordukova MA, Tsvetkova EV, et al. B- and T-cell V(D)J-recombination excision circles as indicators of immunological reconstitution in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Haematology / Oncology and Immunopathology*. 2016;5(4):42–50 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1708-2016-4-42-50
- Образцов И.В., Гордукова М.А., Северина Н.А., и др. Эксцизионные кольца V(D)J-рекомбинации В- и Т-клеток как прогностический маркер при В-клеточном хроническом лимфолейкозе. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(2):131–40 [Obraztsov IV, Gordukova MA, Severina NA, et al. V(D)J Recombination Excision Circles of B- and T-cells as Prognostic Marker in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical Oncohematology*. 2017;10(2):131–40 (in Russian)]. DOI:10.21320/2500-2139-2017-10-2-131-140
- Motta M, Chiarini M, Ghidini C, et al. Quantification of newly produced B and T lymphocytes in untreated chronic lymphocytic leukemia patients. *J Transl Med*. 2018;111. DOI:10.1186/1479-5876-8-111
- Kwok JSY, Cheung SKF, Ho JCY, et al. Establishing Simultaneous T Cell Receptor Excision Circles (TREC) and K-Deleting Recombination Excision Circles (KREC) Quantification Assays and Laboratory Reference Intervals in Healthy Individuals of Different Age Groups in Hong Kong. *Front Immunol*. 2020;11:1411. DOI:10.3389/fimmu.2020.01411
- Sultanbaev AV, Musin S, Menshikov K, et al. 99P Quantitative indicators of TREC and KREC excision rings in malignant neoplasms. *ESMO Open*. 2023;8(1-Suppl. 2):100957. DOI:10.1016/j.esmoop.2023.100957

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024