

УДК 616.24-008.811.6[(612.121:616-002)611-018.54:577.296]«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-18-25

АКТИВНОСТЬ АПОПТОЗ-ИНДУЦИРУЮЩЕГО ЛИГАНДА TRAIL В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Е.Г.Кулик, В.И.Павленко, С.В.Нарышкина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить уровень лиганда TRAIL в крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) во взаимосвязи с показателями системного воспаления через 12 месяцев после перенесенного COVID-19. **Материалы и методы.** Обследовано 90 пациентов с ХОБЛ стабильного течения в возрасте от 46 до 79 лет, перенесших COVID-19, без учета степеней тяжести ХОБЛ и перенесенной инфекции через 12 месяцев после выписки из стационара. В группу сравнения включено 43 больных ХОБЛ стабильного течения, не имеющих в анамнезе COVID-19. Уровень лиганда TRAIL в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа с использованием специфичных антител (RayBiotech, Human, США). Методом прямой постановки серологических реакций («сэндвич-тип») с применением моно- и поликлональных антител было изучено содержание интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-10, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) («Вектор-Бест», Россия), С-реактивного белка (СРБ) («Biochemmask», Австрия). **Результаты.** У больных ХОБЛ, перенесших COVID-19, через 12 месяцев в сыворотке крови отмечалась интенсификация процессов апоптоза и системного воспаления в виде повышения содержания лиганда TRAIL на 33,7%, ИЛ-6 – на 71,3%, СРБ – на 57,5%, VEGF – на 69,0% по сравнению с пациентами без ковидного анамнеза. Была обнаружена тесная взаимосвязь между уровнями TRAIL и ИЛ-10 ($p < 0,01$), положительная корреляция умеренной силы между концентрациями TRAIL и ИЛ-6 ($p < 0,05$) и слабая ассоциация с уровнем СРБ ($p > 0,05$). **Заключение.** Впервые установлено, что у больных ХОБЛ стабильного течения, через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 активность лиганда TRAIL в сыворотке крови достоверно выше, чем у больных без ковидного анамнеза. Лиганд TRAIL имеет тесную взаимосвязь с показателями системного воспаления – ИЛ-10, ИЛ-6, что отражает апоптоз-зависимые механизмы воспаления при ХОБЛ. Анализ уровня лиганда TRAIL в сыворотке крови может быть использован для многомерных оценок у пациентов с ХОБЛ реконвалесцентов COVID-19.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19, апоптоз, лиганд, TRAIL, воспаление.

ACTIVITY OF THE APOPTOSIS-INDUCING LIGAND TRAIL IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WHO HAD COVID-19

E.G.Kulik, V.I.Pavlenko, S.V.Naryshkina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Amur State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To assess the serum level of the apoptosis-inducing ligand TRAIL in patients with chronic ob-

Контактная информация

Екатерина Геннадьевна Кулик, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: agma.kulik@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ekaterina G. Kulik, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: agma.kulik@mail.ru

Для цитирования:

Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Активность апоптоз-индуцирующего лиганда TRAIL в крови у больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.95. С.18–25. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-18-25

For citation:

Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Activity of the apoptosis-inducing ligand TRAIL in the blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease who had COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (95):18–25 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-18-25

structive pulmonary disease (COPD) 12 months after COVID-19 in relationship to measures of systemic inflammation. **Materials and methods.** The study included 90 patients aged 46 to 79 years with stable COPD who had experienced COVID-19 (regardless of COPD and COVID-19 severity) 12 months after hospital discharge. The comparison group consisted of 43 patients with stable COPD and no history of COVID-19. The serum TRAIL level was measured by enzyme-linked immunosorbent assay using specific antibodies (RayBiotech, Human, USA). Levels of interleukin (IL)-6, IL-10, vascular endothelial growth factor (VEGF) (Vector-Best, Russia), and C-reactive protein (CRP) (Biochemmack, Austria) were determined by direct serological “sandwich-type” assays with mono- and polyclonal antibodies. **Results.** Twelve months after COVID-19, patients with stable COPD showed intensified apoptosis and systemic inflammation, evidenced by a 33.7% increase in serum TRAIL, 71.3% in IL-6, 57.5% in CRP, and 69.0% in VEGF compared to COPD patients without a history of COVID-19. A strong association was found between TRAIL and IL-10 levels ($p < 0.01$), a moderate positive correlation was noted with IL-6 ($p < 0.05$), and a weak correlation with CRP ($p > 0.05$). **Conclusion.** This is the first report of significantly higher serum TRAIL activity 12 months after COVID-19 in patients with stable COPD compared to those without a history of COVID-19. TRAIL ligand showed a strong association with systemic inflammation markers (IL-10, IL-6), reflecting apoptosis-dependent mechanisms of inflammation in COPD. Measuring serum TRAIL levels may be useful for comprehensive evaluations of patients with COPD recovering from COVID-19.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, COVID-19, apoptosis, ligand, TRAIL, inflammation.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает лидирующую позицию среди всех причин смертности во всем мире, и по прогнозам ученых глобальное бремя болезни будет расти [1, 2]. Несмотря на этиологическую, клиническую гетерогенность заболевания и вариабельность степени тяжести бронхообструкции, ключевыми патофизиологическими характеристиками ХОБЛ являются неуклонно прогрессирующая деструкция паренхимы легких и ремоделирование дыхательных путей [3]. Основным фактором риска развития ХОБЛ является вдыхание вредных частиц и газов, при этом доля пациентов-курильщиков составляет только 15-20%, а не курящих лиц – 25-45%. Согласно данным Роттердамского исследования 27,2% женщин, страдающих ХОБЛ, никогда не курили [4]. Приведенные данные наводят на мысль о вкладе в патогенез заболевания других факторов риска, в том числе наличие эпигенетических модификаций, то есть молекулярных путей, потенциально приводящих к дисбалансу протеаз и антипротеаз, окислительному стрессу, хроническому воспалению [5].

Поскольку развитие эмфиземы является неотъемлемой частью течения ХОБЛ, представляется крайне важным учитывать механизмы апоптоза (программируемой клеточной гибели (PCD)). Апоптоз – это иммунологически регулируемый процесс, который необходим для поддержания клеточного гомеостаза и регулирования физиологических и патологических событий. Существует два основных пути инициации PCD – внешний и внутренний (митохондриальный). Внешний путь регулируется посредством рецепторов и лигандов (мембраносвязанных белков, фиксированных на внешней стороне клеточной мембраны). С помощью лиганда рецептор активируется и подает сигнал внутрь клетки, запуская различные каскадные программы, приводя либо к гибели, либо к ее преодолению. Взаимодействие лиганда строго дифференцировано с одним или несколькими рецепторами [6].

Наиболее изученным механизмом PCD является

путь, опосредованный через фактор некроза опухоли (TNF) α . В 1995 году был обнаружен трансмембранный белок II типа из семейства лигандов рецепторов смерти и подкласса семейства TNF, которому дано название лиганд TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand). Тканевая экспрессия TRAIL главным образом представлена в селезенке, легких и предстательной железе. Лиганд TRAIL в виде белка, в основном, синтезируется клетками иммунной системы, особенно натуральными киллерами, Т-цитотоксическими лимфоцитами, дендритными клетками и макрофагами. Находясь в состоянии покоя, иммунные клетки сохраняют молекулы TRAIL в цитоплазме [7]. Существует 5 рецепторов, с которыми может связаться TRAIL, они обнаруживаются в клетках большинства тканей человеческого организма. Два из них могут активировать клеточную гибель через каскад каспаз, а три других обладают только антиапоптотическими свойствами, так как лишены цитоплазматического домена. Основная патофизиологическая роль системы TRAIL – это не только противоопухолевая защита, но и противовирусный иммунный надзор цитотоксическими клетками. Т-клетки, в ответ на их стимуляцию через молекулу Fas, секретируют микровезикулы, мембраны которых обогащены молекулами TRAIL [8].

Ряд исследований продемонстрировали у пациентов ХОБЛ высокую активность PCD, которая слабо коррелирует с курением и тесно связана с развитием эмфиземы [9]. При эмфиземе PCD обычно возникает в альвеолярной перегородке, как в эпителиальных, так и в эндотелиальных клетках. К наиболее изученным патофизиологическим процессам, инициирующим PCD при ХОБЛ, относят: окислительный стресс, эпигенетические изменения, вызванные снижением активности гистондеацетилазы, повышенную регуляцию стресс-индуцированных белков. Продукты окислительного стресса и воспалительные клетки дезактивируют антипротеазы, тем самым увеличивая число протеаз таких как, нейтрофильная эластаза, протеиназа-3, катепсины, матриксные металлопротеиназы, активирующих PCD

через связанные с ними рецепторы [10]. Стоит отметить, что ингибирование генов, участвующих в репарации ДНК, при воздействии сигаретного дыма также может увеличить восприимчивость к PCD [11]. Немаловажное значение в патогенезе эмфиземы и инициации PCD в альвеолярных клетках имеет недостаточная передача сигналов посредством факторов роста, например, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [12].

Несмотря на накапливающиеся данные, остаётся дискуссионным вопрос влияния различных вирусов, а также вирус-ассоциированного обострения при ХОБЛ на активность PCD. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, вызывающая COVID-19 (coronavirus disease 2019), имеет особое значение, поскольку ассоциация ХОБЛ и COVID-19 имеет множество нерешенных патогенетических, клинических, диагностических и лечебных вопросов. В настоящее время имеется лишь обобщенная информация о течении инфекции у больных ХОБЛ, риске заражения и особенностях ведения коморбидного пациента во время пандемии COVID-19 [13]. В частности, нет данных о том, как быстро будет прогрессировать степень бронхиальной обструкции, ремоделирование бронхиального дерева и сердечно-сосудистой системы на фоне усиления воспалительного процесса, обусловленного перенесенным COVID-19.

На сегодняшний день знания о механизмах PCD при SARS-CoV-2 единичные, противоречивые и не имеют систематизации, что требует более глубокого всестороннего изучения этой проблемы. По данным китайских ученых SARS-CoV-2, кодирующий белок ORF3a, может индуцировать PCD путем прямого расщепления и активации каспазы-8 [14]. В исследовании S. Li и соавторов также установлено, что вирус запускает PCD с высвобождением воспалительных цитокинов в эпителиальных клетках легких через путь некроптоза [15]. Также найдено сообщение о том, что SARS-CoV-2 способствует экспрессии TNF- α и индуцирует TNF- α -зависимый апоптоз [16]. В то же время, немецкими учеными показано, что SARS-CoV-2 использует ингибирование апоптоза, чтобы избежать уничтожения и получить достаточно времени и места для репликации еще на ранней стадии [17].

В многоцентровом, проспективном исследовании было отражено, что у всех пациентов с COVID-19 активность PCD лимфоцитов увеличена и коррелирует со степенью тяжести инфекции [18]. При этом высокая концентрация апоптотических лимфоцитов в крови пациентов с COVID-19 на 5-12-е сутки заболевания сопряжена с благоприятным течением и исходом заболевания, в то время как при COVID-19, протекающим с «цитокиновым штормом», отмечено нарушение регуляции PCD и снижение активности противапоптотических факторов [19].

Следует подчеркнуть, что исследования, касающиеся связи между системой рецепторов TRAIL и лиганда TRAIL у больных ХОБЛ остаются весьма ограниченными, а научных работ, характеризующих

активность PCD у больных ХОБЛ, перенесших COVID-19, в доступной нам литературе найдено не было.

Цель исследования: оценить уровень лиганда TRAIL в крови у пациентов с ХОБЛ через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 во взаимосвязи с показателями системного воспаления.

Материалы и методы исследования

В рамках открытого сравнительного исследования обследовано 90 пациентов со стабильной ХОБЛ, имевших в анамнезе перенесенный COVID-19 (группа 1). Большинство обследованных лиц составили мужчины (88,8%) от 46 до 79 лет (средний возраст – $63,13 \pm 4,38$ лет). Диагноз COVID-19 был подтвержден сведениями, полученными из комплексной единой информационной системы инфекционного госпиталя Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» за 2022-2023 гг. С учетом ретроспективных данных тяжесть инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в 62,8% случаев была классифицирована как среднетяжелая, в 37,2% – как тяжелая. Обследование респондентов проведено в амбулаторно-поликлинических условиях через 12 месяцев после выздоровления. Диагноз ХОБЛ был установлен ранее и подтвержден анамнестическими данными, данными объективного обследования, результатами лабораторных (общеклинических и биохимических) и инструментальных методов исследования на основании федеральных клинических рекомендаций по ХОБЛ 2021 г. и в соответствии с положениями Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ – 10). Средняя длительность заболевания составила $16,2 \pm 3,2$ лет. У 73,3% пациентов определена умеренная степень бронхиальной проходимости (среднее значение постбронходилатационного объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) – $56,6 [51,3; 63,1]\%$, индекса Тиффно $60,8 [56,1; 64,2]$) и частые респираторные симптомы (2 [2;3] балла по шкале степени одышки модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (mMRC) и 26 [15;30] баллов по оценочному тесту по ХОБЛ (COPD Assessment Test™ (CAT)). Средний индекс курения составил $38,7 \pm 2,4$ пачка/лет.

Для обеспечения однородности исследуемой группы были выбраны следующие критерии включения: стабильное течение ХОБЛ на момент амбулаторно-поликлинического визита, лабораторное подтверждение перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Критериями исключения являлись крайне тяжелое течение инфекции и/или перенесенный «цитокиновый шторм», наличие тяжелых сопутствующих патологий, таких как сахарный диабет, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, онкопатология. В группу сравнения вошли 43 пациента с ХОБЛ стабильного течения (группа 2), не имевшие в анамнезе

COVID-19. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу курения, степени тяжести бронхиальной обструкции.

С учетом поставленной цели у всех респондентов была определена концентрация лиганда TRAIL в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием специфических антител (RayBiotech, Numan, США) согласно протоколу производителя. Также методом прямой постановки серологических реакций («сэндвич-тип») с применением моно- и поликлональных антител было определено сывороточное содержание интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-10, VEGF («Вектор-Бест», Россия), С-реактивного белка (СРБ) («Biochemmask», Австрия) в соответствии с инструкциями производителей наборов реагентов.

Статистический анализ проводился с использованием русифицированной версии программного пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Описательная статистика представлена в виде медианы и 95% доверительного интервала с учетом распределения признака, отличающего от нормального. Сравнительный анализ

количественных признаков между группами и определение взаимосвязей между изучаемыми параметрами были проведены непараметрическими методами: критерий Манна-Уитни и метод Спирмена (R). Уровень значимости статистических различий принимался достоверным при $p < 0,05$. Уровень значимости корреляционных связей был установлен с помощью таблиц критических коэффициентов.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении анализа было установлено, что в группе 1 уровни ИЛ-6, СРБ, VEGF были достоверно выше, чем в группе 2, что свидетельствовало о сохранении высокого уровня активности системного воспаления у больных ХОБЛ реконвалесцентов COVID-19 через 12 месяцев после выздоровления (табл.).

Таблица

Концентрация биохимических маркеров PCD и системного воспаления в крови у больных ХОБЛ через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 (Me [95%ДИ])

Показатели	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 43)	p_1	R
TRAIL, пг/мл	188,77 [135,66;241,89]	125,11 [86,94;163,29]	<0,05	
VEGF, мЕ/мл	339,01 [227,88;430,76]	234,25 [213,03;41;306,46]	<0,01	0,18; $p > 0,05$
СРБ, мг/л	10,6 [5,6;19,4]	6,09 [4,3;9,1]	<0,05	0,25; $p > 0,05$
ИЛ-6, пг/мл	28,1 [16,4;35,4]	20,5 [14,3;29,7]	<0,05	0,30; $p < 0,05$
ИЛ-10, пг/мл	24,45 [12,1;40,61]	22,18 [10,78;33,56]	>0,05	0,43; $p < 0,01$

Примечание: p_1 – достоверность статистических различий между группами (критерий Манна-Уитни); R – значение критерия Спирмена между показателем TRAIL и другими изучаемыми маркерами с указанием уровня значимости статистических различий.

Результаты исследования Д.А. Яхонтова и соавторов также показывают высокие значения цитокинового профиля (моноцитарного хемотаксического фактора (MCP)-1, TNF- α и ИЛ-1 β) у больных ишемической болезнью сердца через 12 недель после перенесенного COVID-19 среднетяжелой степени [20]. Долгосрочную активацию иммунной системы у лиц, болевших COVID-19, возможно объяснить длительной персистенцией SARS-CoV-2 (в некоторых тканях организма до 2 лет) и высокой активностью Т-клеточного звена иммунитета [21]. Кроме того, работа J.Park и соавторов подтверждает, что у лиц, перенесших данную инфекцию, в течение нескольких месяцев определяется большое число циркулирующих моноцитов и нарушается соотношение их субпопуляций [22].

Нами было определено, что у пациентов группы 1 сывороточная концентрация TRAIL была достоверно выше референсных значений. Полученные данные согласуются с исследованием китайских ученых, изучаю-

щих функциональное состояние PCD у больных ХОБЛ стабильного течения [23]. Эта закономерность может свидетельствовать об активации внешнего пути PCD и о наличии дефектов нормального физиологического клиренса апоптотических клеток при ХОБЛ. При этом патогенетический механизм активации PCD на сегодняшний день остается мало изученным.

Также нами впервые была определена избыточная концентрация лиганда TRAIL в группе 1, которая оказалась на 33,7% выше, чем в группе 2. Возможно, поддержание высокого уровня растворимой формы лиганда у пациентов ХОБЛ, перенесших COVID-19 12 месяцев назад, связано с повреждением SARS-CoV-2 альвеолярного эпителия, который в физиологических условиях способствует удалению апоптотических клеток, ускоряя восстановление тканей [24]. Также, по нашему мнению, содержание TRAIL может быть опосредованно большим количеством апоптотических альвеолярных макрофагов, клиренс которых резко уве-

личивается при взаимодействии сурфактантного белка D и SARS-CoV-2 [25].

Для оценки наличия ассоциации маркера PCD с маркерами системного воспаления был проведен корреляционный анализ. Впервые была обнаружена тесная взаимосвязь между уровнями TRAIL и ИЛ-10 ($p < 0,01$). Также выявлялась положительная корреляция умеренной силы между концентрациями TRAIL и ИЛ-6 ($p < 0,05$) и слабая ассоциация с уровнем СРБ ($p > 0,05$). По нашему мнению, анализ содержания лиганда TRAIL в периферической крови может служить основой для многомерной оценки состояния пациентов с ХОБЛ, перенесших COVID-19. Тем не менее, функциональная связь между апоптозом и системным воспалением у больных ХОБЛ остается до конца не ясной.

Выводы

1. Впервые установлено, что у больных ХОБЛ стабильного течения через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 активность лиганда TRAIL в сыворотке крови выше, чем у больных без ковидного анамнеза.

2. Лиганд TRAIL имеет тесную взаимосвязь с показателями системного воспаления – ИЛ-10, ИЛ-6, что, по нашему мнению, отражает апоптоз-зависимые механизмы воспаления при ХОБЛ.

3. Оценка уровня лиганда TRAIL в сыворотке крови может быть использована для многомерных оценок у пациентов с ХОБЛ реконвалесцентов COVID-19.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №22-25-00592, <https://rscf.ru/project/22-25-00592/>

Funding Sources

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-25-00592, <https://rscf.ru/project/22-25-00592/>

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Report 2023. URL: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Полянская Е.В., Колосов В.П., Безруков Н.С., Манаков Л.Г. Косвенное экономическое бремя от заболеваемости болезнями органов дыхания (на примере Амурской области) // Здоровоохранение Российской Федерации. 2014. Т.58, № 2. С.43–45. EDN: SCLJUT.
3. Agustí A., Hogg J.C. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2019. Vol.381, Iss.13. P.1248–1256. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1900475>
4. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers // Lancet. 2009. Vol.374, Iss.9691. P.733–743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61303-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61303-9)
5. Walters E.H., Shukla S.D., Mahmood M.Q., Ward C. Fully integrating pathophysiological insights in COPD: an updated working disease model to broaden therapeutic vision // Eur. Respir. Rev. 2021. Vol.30, Iss.160. Article number:200364. <https://doi.org/10.1183/16000617.0364-2020>
6. Dejas L., Santoni K., Meunier E., Lamkanfi M. Regulated cell death in neutrophils: From apoptosis to NETosis and pyroptosis // Semin. Immunol. 2023. Vol.70. Article number:101849. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101849>
7. Wiley S.R., Schooley K., Smolak P.J., Din W.S., Huang C.P., Nicholl J.K., Sutherland G.R., Smith T.D., Rauch C., Smith C.A., Goodwin R.G. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis // Immunity. 1995. Vol.3. P.673–682. [https://doi.org/10.1016/1074-7613\(95\)90057-8](https://doi.org/10.1016/1074-7613(95)90057-8)
8. Ни А.Н., Сергеева Е.В., Шуматова Т.А., Зернова Е.С., Григорян Л.А., Катенкова Э.Ю., Шишацкая С.Н. Биомаркер апоптоза TRAIL, новое слово в диагностике и лечении различных заболеваний // Современные проблемы науки и образования. 2016. №6. С.116. EDN: XIBFTN.
9. Sauler M., Bazan I.S., Lee P.J. Cell death in the lung: the apoptosis-necroptosis axis // Annu. Rev. Physiol. 2019. Vol.81. P.375–402. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114320>
10. Suzuki T., Moraes T.J., Vachon E., Ginzberg H.H., Huang T.T., Matthay M.A., Hollenberg M.D., Marshall J., McCulloch C.A., Abreu M.T., Chow C.W., Downey G.P. Proteinase-activated receptor-1 mediates elastase-induced apoptosis of human lung epithelial cells // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2005. Vol.33, Iss.3. P.231–247. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2005-0109OC>
11. Sears C.R., Zhou H., Justice M.J., Fisher A.J., Saliba J., Lamb I., Wicker J., Schweitzer K.S., Petrache I. Xeroderma pigmentosum group C deficiency alters cigarette smoke DNA damage cell fate and accelerates emphysema development // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2018. Vol.58, Iss.3. P.402–411. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0251OC>
12. Le Cras T.D., Abman S.H. Early disruption of VEGF receptor signaling and the risk for adult emphysema // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020. Vol.201, Iss.5. P.620–621. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1698LE>
13. Кулик Е.Г., Павленко В.И., Бакина А.А., Нарышкина С.В. Влияние перенесенной новой коронавирусной инфекции на структурно-функциональные параметры правых отделов сердца и легочную гемодинамику у больных

хронической обструктивной болезнью легких // Вестник современной клинической медицины. 2024. Т.17, №1. С.15–21. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2024.17\(1\).15-21](https://doi.org/10.20969/VSKM.2024.17(1).15-21)

14. Ren Y., Shu T., Wu D., Mu J., Wang C., Huang M., Han Y., Zhang X.Y., Zhou W., Qiu Y., Zhou X. The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells // *Cell. Mol. Immunol.* 2020. Vol.17. Iss.8. P.881–883. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0485-9>

15. Li S., Zhang Y., Guan Z., Li H., Ye M., Chen X., Shen J., Zhou Y., Shi Z.L., Zhou P., Peng K. SARS-CoV-2 triggers inflammatory responses and cell death through caspase-8 activation // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020. Vol.5. Iss.1. Article number:235. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00334-0>

16. Yang R., Zhao Q., Rao J., Zeng F., Yuan S., Ji M., Sun X., Li J., Yang J., Cui J., Jin Z., Liu L., Liu Z. SARS-CoV-2 accessory protein ORF7b mediates tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in cells // *Front. Microbiol.* 2021. Vol.12. Article number:654709. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.654709>

17. Li X., Zhang Z., Wang Z., Gutiérrez-Castrellón P., Shi H. Cell deaths: involvement in the pathogenesis and intervention therapy of COVID-19 // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022. Vol.7. Iss.1. Article number:186. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01043-6>

18. Cizmecioglu A., Akay Cizmecioglu H., Goktepe M.H., Emsen A., Korkmaz C., Esenkaya Tasbent F., Colkesen F., Artac H. Apoptosis-induced T-cell lymphopenia is related to COVID-19 severity // *J. Med. Virol.* 2021. Vol.93. Iss.5. P.2867–2874. <https://doi.org/10.1002/jmv.26742>

19. Квасников А.М., Боровкова Н.В., Петриков С.С., Годков М.А., Андреев Ю.В., Сторожева М.В., Полуэктова В.Б., Кашолкина Е.А., Лебедев Д.А., Попугаев К.А. Регуляция апоптоза лимфоцитов у реанимационных больных с COVID-19. // *Анестезиология и реаниматология.* 2023. №1. С.49–55. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202301149>

20. Яхонтов Д.А., Деришева Д.А., Лукинов В.Л. Системное воспаление у больных со стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде в зависимости от тяжести перенесенной COVID-19 // *Бюллетень медицинской науки.* 2024. №3. С.47–55. <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-3-47>

21. Peluso M.J., Ryder D., Flavell R.R., Wang Y., Levi J., LaFranchi B.H., Deveau T.M., Buck A.M., Munter S.E., Asare K.A., Aslam M., Koch W., Szabo G., Hoh R., Deswal M., Rodriguez A.E., Buitrago M., Tai V., Shrestha U., Lu S., Goldberg S.A., Dalhuisen T., Vasquez J.J., Durstenfeld M.S., Hsue P.Y., Kelly J.D., Kumar N., Martin J.N., Gambhir A., Somsouk M., Seo Y., Deeks S.G., Laszik Z.G., VanBrocklin H.F., Henrich T.J. Tissue-based T cell activation and viral RNA persist for up to 2 years after SARS-CoV-2 infection // *Sci. Transl. Med.* 2024. Vol.16. №754. Article number:eadk3295. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adk3295>

22. Park J., Dean L.S., Jiyarom B., Gangcuangco L.M., Shah P., Awamura T., Ching L.L., Nerurkar V.R., Chow D.C., Igno F., Shikuma C.M., Devendra G. Elevated circulating monocytes and monocyte activation in COVID-19 convalescent individuals // *Front. Immunol.* 2023. Vol.14. Article number:1151780. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1151780>

23. Wu Y., Shen Y., Zhang J., Wan C., Wang T., Xu D., Yang T., Wen F. Increased serum TRAIL and DR5 levels correlated with lung function and inflammation in stable COPD patients // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015. Vol.10. P.2405–2412. <https://doi.org/10.2147/COPD.S92260>

24. Kim K.K., Dotson M.R., Agarwal M., Agarwal M., Jibing Y., Bradley P.B. Efferocytosis of apoptotic alveolar epithelial cells is sufficient to initiate lung fibrosis // *Cell Death. Dis.* 2018. Vol.9, Iss.11. Article number:1056. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1074-z>

25. Beirag N., Kumar C., Madan T., Shamji M.H., Bulla R., Mitchell D., Murugaiah V., Neto M.M., Temperton N., Idicula-Thomas S., Varghese P.M., Kishore U. Human surfactant protein D facilitates SARS-CoV-2 pseudotype binding and entry in DC-SIGN expressing cells, and downregulates spike protein induced inflammation // *Front. Immunol.* 2022. Vol.13. Article number:960733. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.960733>

REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Report 2023. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Polyanskaya E.V., Kolosov V.P., Bezrukov N.S., Manakov L.G. The indirect economic burden of morbidity of respiratory organs diseases: the example of Amur region. *Health care of the Russian Federation* 2014; 58(2):43–45 (in Russian).
3. Agustí A., Hogg J.C. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381(13):1248–1256. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1900475>
4. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374(9691):733–743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61303-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61303-9)
5. Walters E.H., Shukla S.D., Mahmood M.Q., Ward C. Fully integrating pathophysiological insights in COPD: an updated working disease model to broaden therapeutic vision. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30(160):200364. <https://doi.org/10.1183/16000617.0364-2020>

6. Dejas L., Santoni K., Meunier E., Lamkanfi M. Regulated cell death in neutrophils: from apoptosis to NETosis and pyroptosis. *Semin. Immunol.* 2023; 70:101849. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101849>
7. Wiley S.R., Schooley K., Smolak P.J., Din W.S., Huang C.P., Nicholl J.K., Sutherland G.R., Smith T.D., Rauch C., Smith C.A., Goodwin R.G. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunity* 1995; 3:673–682. [https://doi.org/10.1016/1074-7613\(95\)90057-8](https://doi.org/10.1016/1074-7613(95)90057-8)
8. Ni A.N., Sergeeva E.V., Shumatova T.A., Zernova E.S., Grigoryan L.A., Katenkova E.Yu., Shishatskaya S.N. [TRAIL biomarker apoptosis, brand new method in diagnosis and curing processes of various diseases]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education* 2016; 6:116 (in Russian).
9. Sauler M., Bazan I.S., Lee P.J. Cell death in the lung: the apoptosis-necroptosis axis. *Annu. Rev. Physiol.* 2019; 81:375–402. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114320>
10. Suzuki T., Moraes T.J., Vachon E., Ginzberg H.H., Huang T.T., Matthay M.A., Hollenberg M.D., Marshall J., McCulloch C.A., Abreu M.T., Chow C.W., Downey G.P. Proteinase-activated receptor-1 mediates elastase-induced apoptosis of human lung epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2005; 33(3):231–247. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2005-0109OC>
11. Sears C.R., Zhou H., Justice M.J., Fisher A.J., Saliba J., Lamb I., Wicker J., Schweitzer K.S., Petrache I. Xeroderma pigmentosum group C deficiency alters cigarette smoke DNA damage cell fate and accelerates emphysema development. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2018; 58(3):402–411. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0251OC>
12. Le Cras T.D., Abman S.H. Early disruption of VEGF receptor signaling and the risk for adult emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201(5):620–621. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1698LE>
13. Kulik E.G., Pavlenko V.I., Bakina A.A., Naryshkina S.V. [Impact of the previous 2019 novel coronavirus infection on the structural and functional parameters of the right heart and on pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine (Russia)* 2024; 17(1):15–21 (in Russian). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2024.17\(1\).15-21](https://doi.org/10.20969/VSKM.2024.17(1).15-21)
14. Ren Y., Shu T., Wu D., Mu J., Wang C., Huang M., Han Y., Zhang X.Y., Zhou W., Qiu Y., Zhou X. The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17(8):881–883. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0485-9>
15. Li S., Zhang Y., Guan Z., Li H., Ye M., Chen X., Shen J., Zhou Y., Shi Z.L., Zhou P., Peng K. SARS-CoV-2 triggers inflammatory responses and cell death through caspase-8 activation. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020; 5(1):235. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00334-0>
16. Yang R., Zhao Q., Rao J., Zeng F., Yuan S., Ji M., Sun X., Li J., Yang J., Cui J., Jin Z., Liu L., Liu Z. SARS-CoV-2 accessory protein ORF7b mediates tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in cells. *Front. Microbiol.* 2021; 12:654709. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.654709>
17. Li X., Zhang Z., Wang Z., Gutiérrez-Castrellón P., Shi H. Cell deaths: involvement in the pathogenesis and intervention therapy of COVID-19. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022; 7(1):186. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01043-6>
18. Cizmecioglu A., Akay Cizmecioglu H., Goktepe M.H., Emsen A., Korkmaz C., Esenkaya Tasbent F., Colkesen F., Artac H. Apoptosis-induced T-cell lymphopenia is related to COVID-19 severity. *J. Med. Virol.* 2021; 93(5):2867–2874. <https://doi.org/10.1002/jmv.26742>
19. Kvasnikov A.M., Borovkova N.V., Petrikov S.S., Godkov M.A., Andreev Yu.V., Storozheva M.V., Poluektova V.B., Kasholkina E.A., Lebedev D.A., Popugaev K.A. [Regulation of lymphocyte apoptosis in intensive care patients with COVID-19]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology* 2023; 1:49–55 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202301149>
20. Yakhontov D.A., Derisheva D.A., Lukinov V.L. [Systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease in the post-COVID period depending on the severity of COVID-19 transfer]. *Byulleten' meditsinskoy nauki = Bulletin of Medical Science* 2024; 3:47–55 (in Russian). <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-3-47>
21. Peluso M.J., Ryder D., Flavell R.R., Wang Y., Levi J., LaFranchi B.H., Deveau T.M., Buck A.M., Munter S.E., Asare K.A., Aslam M., Koch W., Szabo G., Hoh R., Deswal M., Rodriguez A.E., Buitrago M., Tai V., Shrestha U., Lu S., Goldberg S.A., Dalhuisen T., Vasquez J.J., Durstenfeld M.S., Hsue P.Y., Kelly J.D., Kumar N., Martin J.N., Gambhir A., Somsouk M., Seo Y., Deeks S.G., Laszik Z.G., VanBrocklin H.F., Henrich T.J. Tissue-based T cell activation and viral RNA persist for up to 2 years after SARS-CoV-2 infection. *Sci. Transl. Med.* 2024; 16(754):eadk3295. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adk3295>
22. Park J., Dean L.S., Jiyarom B., Gangcuangco L.M., Shah P., Awamura T., Ching L.L., Nerurkar V.R., Chow D.C., Igno F., Shikuma C.M., Devendra G. Elevated circulating monocytes and monocyte activation in COVID-19 convalescent individuals. *Front. Immunol.* 2023; 14:1151780. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1151780>
23. Wu Y., Shen Y., Zhang J., Wan C., Wang T., Xu D., Yang T., Wen F. Increased serum TRAIL and DR5 levels correlated with lung function and inflammation in stable COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10:2405–2412. <https://doi.org/10.2147/COPD.S92260>

24. Kim K.K., Dotson M.R., Agarwal M., Agarwal M., Jibing Y., Bradley P.B. Efferocytosis of apoptotic alveolar epithelial cells is sufficient to initiate lung fibrosis. *Cell Death. Dis.* 2018; 9(11):1056. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1074-z>

25. Beirag N., Kumar C., Madan T., Shamji M.H., Bulla R., Mitchell D., Murugaiah V., Neto M.M., Temperton N., Idicula-Thomas S., Varghese P.M., Kishore U. Human surfactant protein D facilitates SARS-CoV-2 pseudotype binding and entry in DC-SIGN expressing cells, and downregulates spike protein induced inflammation. *Front. Immunol.* 2022; 13:960733. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.960733>

Информация об авторах:

Екатерина Геннадьевна Кулик, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: agma.kulik@mail.ru

Валентина Ивановна Павленко, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: agmapedfac@mail.ru

Светлана Владимировна Нарышкина, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kaf_fakult_terapii@amursma.su

Author information:

Ekaterina G. Kulik, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: agma.kulik@mail.ru

Valentina I. Pavlenko, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: agmapedfac@mail.ru

Svetlana V. Naryshkina, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: kaf_fakult_terapii@amursma.su

Поступила 31.01.2025
Принята к печати 28.02.2025

Received January 31, 2025
Accepted February 22, 2025