

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ХУТАЕВА Карина Алиевна

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
МАРКЕРОВ АПОПТОЗА P53 И BCL-2 У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ
С ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2

Специальность 3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Демидов Алексей Александрович

АСТРАХАНЬ – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Актуальные представления о пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2	14
1.2. Патофизиологические и клинические особенности течения SARS-CoV-2 ассоциированной пневмонии у пожилых людей	17
1.3. Роль апоптоза в патогенезе COVID-19	25
1.4. Роль белков P53 и BCL-2 при апоптозе	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Общая характеристика проводимого исследования	35
2.2. Этапы диссертационного исследования	37
2.3. Общая клиническая характеристика обследуемых групп пациентов	39
2.4. Специальные методы исследования	48
2.4.1. Маркеры апоптоза P53 и BCL-2	48
2.4.2. Используемые программы для обработки данных и методы статистического анализа	49
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	51
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА P53 И BCL-2 У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2, ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР	51
3.1. Уровень белка P53 в зависимости от ряда клинико-инструментальных данных исследования у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при поступлении в стационар	51
3.2. Уровень белка BCL-2 в зависимости от ряда клинико-инструментальных данных исследования у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при поступлении в стационар	56

ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЕЙ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА P53 И BCL-2 С УРОВНЯМИ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ (С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК, ПРОКАЛЬЦИТОНИН) И УРОВНЕМ САТУРАЦИИ (SpO₂) У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2, ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР 61

ГЛАВА 5. ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЕЙ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА P53 И BCL-2 У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2, С БЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ В ДИНАМИКЕ 66

5.1. Клинико-anamнестическая, инструментальная и лабораторная характеристика пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, находившихся на стационарном лечении, в зависимости от исхода заболевания 66

5.2. Уровень белка P53 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, с благоприятным исходом в зависимости от степени дыхательной недостаточности, поражения легких по данным компьютерной томографии и количества коморбидных заболеваний 74

5.3. Уровень белка P53 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, в динамике в сравнительном аспекте с пожилыми лицами без вирусной пневмонии 76

5.4. Уровень белка BCL-2 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, в зависимости от степени дыхательной недостаточности, поражения легких по данным компьютерной томографии и количества коморбидной патологии 78

5.5. Уровень белка BCL-2 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, в динамике в сравнительном аспекте с лицами пожилого возраста без вирусной пневмонии 81

ГЛАВА 6. УРОВНИ БЕЛКОВ P53 И BCL-2 У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРИ НЕБЛАГОПРИЯТНОМ ИСХОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ 84

ГЛАВА 7. ДЕРЕВО КЛАССИФИКАЦИИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2, ПО РИСКУ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОРОГОВЫХ УРОВНЕЙ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА, КОЛИЧЕСТВА КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СТЕПЕНИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	88
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	94
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В 2020 году количество больных с пневмонией резко возросло за счет появления нового штамма коронавируса, обусловившего развитие затяжной пандемии. ВОЗ присвоила официальное название инфекции COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов присвоил возбудителю название SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2).

С самого начала эпидемии COVID-19 лица старших возрастных групп были отнесены к высокому риску тяжелого течения и летального исхода по данным многочисленных отечественных и зарубежных исследований [15; 195].

Уязвимость данной категории пациентов обусловлена целым рядом факторов, среди которых наличие большого количества коморбидной патологии и сниженная функция иммунной системы [16; 18].

Среди пациентов пожилого возраста регистрировался не только самый высокий процент тяжелого течения и летального исхода при COVID-19, но и самый высокий процент пациентов, нуждающихся в госпитализации в стационар, что, в свою очередь, значительно увеличило нагрузку на систему здравоохранения [209].

За время борьбы с эпидемией COVID-19 большие усилия были направлены на изучение патогенетических механизмов, лежащих в основе COVID-19.

Как известно, исследование молекулярных механизмов запрограммированной гибели клетки является важным и актуальным аспектом в клинике внутренних болезней. В период эпидемии внимание большого числа исследований сфокусировано на изучении апоптоза в аспекте COVID-19, как одном из патогенетических механизмов, который задействован еще на этапе заражения коронавирусом SARS-CoV-2 [92; 175].

Связь между апоптозом и вирусами очень сложная. Для некоторых вирусов ингибирование апоптоза клетки-хозяина может увеличить время репликации в

клетке, а быстрая гибель клетки может снизить уровень репликации. Вирусы могут изменять нормальный процесс апоптоза в клетках-хозяевах путем аномальной активизации или подавления регуляции [92; 110].

Известно, что выраженность апоптоза может быть потенциальным предиктором тяжести течения и исхода у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [93].

Также активно исследуется возможная перспектива воздействия на пути апоптоза, индуцированного вирусом, в аспекте лечения вирусной инфекции SARS-CoV-2 [95].

Важно отметить, что регуляция апоптоза – это сложный и многогранный механизм и, несмотря на накопленную базу знаний об апоптозе его стимулах, путях реализации, до сих остается больше вопросов, чем ответов. Неотъемлемая вовлеченность апоптоза в рост и развитие организма во время его жизнедеятельности в норме, с одной стороны, и участие в старении и развитии патологических состояний и заболеваний, с другой стороны, делает его перспективным объектом внимания современной медицины.

Степень разработанности темы исследования

В современной литературе, как в отечественной, так и в зарубежной, представлено большое количество научных работ, подтверждающих вовлеченность апоптоза в патогенез COVID-19. Активно изучаются и дискутируются возможности исследования и оценки выраженности экспрессии различных маркеров апоптоза с диагностической и прогностической целью, а также возможности использования путей апоптоза в качестве терапевтической мишени при COVID-19 [132; 175; 177; 184].

При этом несмотря на накопленную базу знаний о роли апоптоза в контексте вирусных инфекций, в том числе и вызванных семейством коронавирусов [26; 65; 136; 169], механизмы/стимулы активации путей апоптоза и возможность их регулирования остаются неясными и нуждаются в дальнейшем изучении.

Данные о ряде механизмов, стимулов путей апоптоза и его маркерах носят разноречивый характер. Перспективность изучения биомаркеров апоптоза основывается на накоплении базы знаний о механизмах/стимулах активации и регуляции путей апоптоза для поиска диагностических и прогностических маркеров апоптоза и возможности их исследования в качестве терапевтической мишени [176; 251].

Цель исследования

Улучшение прогнозирования риска неблагоприятного исхода у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Задачи исследования:

1. Определить уровни белков P53 и BCL-2 в зависимости от ряда клинико-демографических и инструментальных данных исследования у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при поступлении в стационар.

2. Выявить и проанализировать наличие взаимосвязей уровней маркеров апоптоза (P53 и BCL-2) с уровнями маркеров воспаления (С-реактивным белком (СРБ), прокальцитонином) и уровнем сатурации (SpO₂) у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при поступлении в стационар.

3. Провести анализ уровней белков P53 и BCL-2 в зависимости от степени дыхательной недостаточности (ДН), поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) и количества коморбидных заболеваний у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, с благоприятным исходом в динамике.

4. Определить пороговые уровни белков P53 и BCL-2 и их прогностическую значимость у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при неблагоприятном исходе заболевания.

5. Спрогнозировать вероятность риска неблагоприятного исхода у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, в зависимости от значений предикторов – уровней маркеров апоптоза (P53 и BCL-2), количества коморбидных заболеваний и степени ДН на основе построения дерева классификации (методом CHAID).

Научная новизна

Определены уровни белков P53 и BCL-2 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, находившихся на стационарном лечении в зависимости от пола, степени ДН и количества коморбидных заболеваний в динамике.

Выявлено наличие взаимосвязей уровней белков P53 и BCL-2 с уровнями маркеров воспаления (С-реактивным белком, прокальцитонином) и уровнем сатурации (SpO_2) у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при поступлении в стационар.

Установлены пороговые значения уровней белков P53 и BCL-2 у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, находившихся на стационарном лечении, в зависимости от исхода заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены взаимосвязи между уровнями белков P53 и BCL-2 и СРБ, прокальцитонином и сатурации (SpO_2) и установлена зависимость уровней изучаемых белков P53 и BCL-2 от пола, степени ДН и количества коморбидных заболеваний у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Разработано и внедрено в клиническую практику количественное определение уровней белков P53 и BCL-2 в сыворотке крови на основе иммуноферментного анализа (ИФА) у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

С целью персонализированной стратификации риска неблагоприятного исхода определены пороговые значения уровней белков P53 и BCL-2 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при неблагоприятном исходе заболевания.

Определена совместная прогностическая значимость пороговых значений уровней белков P53 и BCL-2 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при неблагоприятном исходе заболевания. Разработано дерево классификации вероятности риска неблагоприятного исхода заболевания у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, в зависимости от значений следующих предикторов: пороговые уровни белков P53 и BCL-2, степени ДН и количества коморбидных заболеваний.

Методология и методы исследования

Выборка основной группы пациентов в диссертационной работе проводилась из пациентов, поступивших в инфекционный госпиталь, развернутый на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области (ГБУЗ АО) «Александро-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахань в период декабрь 2021 года – март 2022 года, с верифицированным диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован».

Клиническое исследование имело вид проспективного, динамического и контролируемого. В качестве группы контроля были обследованы лица пожилого возраста без вирусной пневмонии, проходившие диспансеризацию в поликлиниках г. Астрахани в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 03.02.2015 №36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» [57].

Для формирования основной группы и группы контроля были разработаны методы включения и исключения. Исследование проводилось в девять этапов. Включало в себя общепринятые стандартные методы обследования и специальные.

Анализ данных производился с помощью современных методов статистически с использованием программ StatTech v. 2.8.8 (разработчик ООО «Статтех», Россия) и SPSS, версия 26.0. (США).

Положения, выносимые на защиту

У пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, выявлено наличие зависимости уровней белков P53 и BCL-2 от степени ДН, изменений на КТ ОГК, количества коморбидных заболеваний и гендерной принадлежности пациентов при поступлении в стационар.

Обнаружено наличие взаимосвязей уровней белков P53 и BCL-2 с уровнями СРБ, прокальцитонина и значением сатурации (SpO_2) у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при поступлении в стационар.

У пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при выписке из стационара после проведенного лечения наблюдается статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровней белков P53, BCL-2 по сравнению с их значениями при поступлении.

Более чем у половины пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, уровни белков P53 (у 57,1%) и BCL-2 (у 61,2%) не достигают при выписке из стационара значений уровней интерквартильных размахов изучаемых белков у пожилых лиц без вирусной пневмонии.

Среди пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, с уровнями белков P53, BCL-2 выше значений пожилых без вирусной пневмонии наиболее часто регистрируется наличие ДН II, КТ₂ и трех и более коморбидных заболеваний.

По результатам проведенного ROC-анализа установлено пороговое значение уровней P53 и BCL-2 в точке cut-off – 99,3 пг/мл и 78,9 МЕ/мл соответственно для персонализированного прогноза неблагоприятного исхода заболевания у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Разработанное дерево классификации на основе учета следующих предикторов – пороговые уровни белков P53 и BCL-2, количество коморбидных заболеваний и степень ДН – позволяет с высокой прогностической значимостью (чувствительность 66,7%, специфичность 91,8%) выделять пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода заболевания среди пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Степень достоверности и апробация исследования

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается достаточным количеством обследуемых лиц, включенных в исследование, соответствием дизайна проводимого исследования его цели и задачам, применением информативных общеклинических и специальных методов исследования и современных статистических методов анализа данных. Полученные в исследовании результаты были сопоставлены с результатами проведенных исследований других авторов. Сформулированные в диссертационном исследовании научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на данных полученных в результате собственных исследований.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на X Международной научно-практической конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2024), на XII Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной науки» (Пенза, 2024), на III Международной научно-практической конференции «Новое время – новые исследования» (Петрозаводск, 2024), на IX Всероссийской научно-практической конференции «Инновационное развитие современной науки: теория, методология, практика» (Петрозаводск, 2024) и обсуждены на межкафедральном заседании ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Основные положения и результаты проведенного клинического исследования внедрены в практику ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги». Материалы диссертации используются в учебном про-

цессе на кафедрах инфекционных болезней и эпидемиологии, и внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 научных работ, из них 3 статьи – в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования России.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование изложено на 137 страницах машинописного текста. Состоит из: введения, обзора литературы, методов исследования, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 85 отечественных и 177 иностранных источников. Работа проиллюстрирована 17 таблицами, 38 рисунками и 2-мя клиническими примерами.

Личный вклад автора

Автором был внесен личный вклад на всех этапах выполнения диссертационного исследования. Вклад автора в разработку темы, цели, задачей диссертационного исследования и дизайна исследования с подбором методологии и методы составил 80% (20% – вклад научного руководителя).

Автором самостоятельно проводился подбор и анализ источников отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме исследования.

Отбор пациентов для исследования, сбор жалоб, данных анамнеза и клинико-демографических, лабораторно-инструментальных данных со систематизацией полученных данных и их статистическая обработка выполнены единолично соис-

кателем. Автор самостоятельно осуществлял интерпретацию данных полученных по результатам статистической обработки.

Также единолично автором сформулированы все главы диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации.

Вклад автора в подготовку научных публикаций, совместных с научным руководителем, составил 80%-90%.

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России в рамках комплексной научной работы «Пневмония, ассоциированная с коронавирусной инфекцией у взрослых и детей: прогнозирование течения и исход заболевания».

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, пунктам 1-3.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальные представления о пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 представляет собой β -коронавирус с положительной одноцепочечной РНК, который может инфицировать человека и других млекопитающих. Вирус имеет высокую трансмиссивность, заболеваемость и смертность [2; 43; 47; 72; 88; 118; 261].

Важно отметить, что вирус способен не только легко распространяться, но и мутировать, образуя новые штаммы, которые зачастую более вирулентны и заразны [14; 126].

Источником инфекции для COVID-19 чаще всего являются инфицированные люди с симптомами или без них. Инкубационный период варьирует от 1 до 24 дней. Вирус заразен в течение инкубационного периода и особенно контагиозен в первые 5 дней после начала заболевания [3; 55; 69; 254].

Дебют болезни может быть внезапным и тяжелым, сопровождаться сухим кашлем и другими гриппоподобными симптомами. Далее развивается пневмония с интерстициальным компонентом, чаще двусторонняя. При этом респираторные симптомы на ранней стадии, как правило, ограничены, но впоследствии могут привести к прогрессирующей дыхательной недостаточности (так называемая «немая гипоксия» с низкими показателями сатурации при отсутствии субъективного ощущения одышки) [9; 44; 84; 128].

При ухудшении клинической картины наблюдается преобладание «цитокинового шторма», то есть чрезмерного иммунного ответа на неконтролируемое высвобождение ряда интерлейкинов, интерферонов и факторов некроза опухоли. Это достаточно негативный прогностический исход, особенно для пожилых пациентов, вызывающий на уровне легких картину артериальных и венозных тромбов

мелких сосудов с последующим развитием необратимого поражения в виде легочного фиброза [33; 63; 83; 89; 101].

В заключительной стадии наблюдается полиорганная недостаточность с сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными, гематологическими, респираторными, неврологическими и почечными осложнениями [5; 41].

Отдельной проблемой здравоохранения в отношении COVID-19 считаются необходимость реорганизации помощи, оказываемой пациентам с разным профилем заболеваний [78, 80] и реабилитация пациентов после перенесенного COVID-19 [31].

Ученые отмечают, что из тех, кто был госпитализирован и выздоровел, примерно 60% имеют «долгий COVID», при котором симптомы сохраняются более 3-4 недель после заражения [13; 82; 105; 111]. У ряда пациентов после перенесенного COVID-19 регистрируется ухудшение ранее имеющихся заболеваний [70].

Патогенез развития COVID-19 представляет большой интерес среди ученых. Уже известно о нескольких механизмах влияния вируса на физиологические процессы в организме, и открытия в данной области продолжаются [24; 30; 40; 49; 56; 81; 104; 154].

Основополагающим процессом при этом является проникновение вируса в рецептор ангиотензинпревращающего фермента II (ACE2). Таким образом, SARS-CoV-2 инфицирует клетки легочного эпителия и все ткани, экспрессирующие ACE2 (почки, сердечно-сосудистая система, репродуктивная система, печень, легкие, центральная нервная система, лимфатическая система), которые становятся потенциальными мишенями [42; 60; 86].

Вскрытия пациентов с COVID-19 подтвердили наличие тромбоза в микрососудах, что указывает на то, что изменение свертывания крови также является важным механизмом, приводящим к органной недостаточности у пациентов с COVID-19 [12; 58; 73].

Рост заболеваемости и смертности, появление новых штаммов и вышеупомянутая мультифакторность патогенеза COVID-19 лежат в основе продолжаю-

щихся поиском новых маркеров тяжести течения COVID-19 у пациентов, входящих в основные группы риска (особенно пожилые лица) с целью улучшения прогностических и терапевтических алгоритмов. Доказано, что особенно пожилые люди уязвимы и склонны к проявлению тяжелого заболевания от SARS-CoV-2 и его последствий в силу возраста и состояния здоровья.

Среди пациентов пожилого возраста регистрировался не только самый высокий процент тяжелого течения и летального исхода при COVID-19, но и самый высокий процент пациентов, нуждающихся в госпитализации в стационар, что в свою очередь значительно увеличило нагрузку на систему здравоохранения.

Уязвимость данной категории пациентов обусловлена целым рядом факторов, среди которых наличие большого количества коморбидной патологии и сниженная функция иммунной системы [1]. В контексте глобального старения проблема «сопутствующей заболеваемости» становится все более актуальной [7; 8].

Стоит отметить, что фокус интереса на геронтологических пациентах направлен в большом количестве исследований и продиктован наличием особенностей клинической картины заболеваний в пожилом возрасте, изменениями в организме обусловленными инволютивными изменениями, большого числа коморбидной патологии и другими факторами [17; 25; 51; 228].

Пожилые пациенты также имеют другой профиль риска, особенно в аспекте сердечно-сосудистых заболеваний, чем молодые пациенты. Сроки необходимых после перенесенных различных заболеваний реабилитационных мероприятий и их объем также зачастую значительно больше у лиц пожилого возраста, чем у молодых [22].

При лечении пожилых пациентов необходимо рассматривать альтернативные стратегии при наличии сопутствующих заболеваний, инвалидности и слабости. Также у данной категории пациентов возникает проблема полипрагмазии [29; 100; 102].

Ежегодно публикуются рекомендации по обследованию и лечению пожилых пациентов, при этом с другой стороны отмечается наличие пробелов в научной

базе касающиеся пожилых пациентов, поскольку эта категория пациентов недостаточно представлена в клинических испытаниях.

1.2. Патофизиологические и клинические особенности течения SARS-CoV-2 ассоциированной пневмонии у пожилых людей

Как известно, пожилые люди относятся к группе лиц с высокой распространенностью неинфекционных хронических заболеваний, однако, пандемия COVID-19 позволила ассоциировать данную категорию граждан с высокой заболеваемостью инфекционной патологией [16; 203].

COVID-19 вызвал значительную смертность среди пожилой группы населения. Именно лица старше 65 лет, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, по данным общемировой статистики, подвергаются наибольшему риску заболеваемости и смертности от COVID-19 [94; 179; 223; 247]. Смертность госпитализированных пациентов с COVID-19 в возрасте старше 80 лет в международных исследованиях в целом составляет до 54% [66; 185; 236].

Данные эпидемиологического наблюдения не теряют своей актуальности, несмотря на то, что новые штаммы SARS-CoV-2 вызывают тяжелую форму COVID-19 у растущего числа людей среднего и даже молодого возраста [28; 139; 229].

Возраст является не только важным предиктором смертности, но также связан с более высокой тяжестью заболевания с точки зрения увеличения частоты госпитализаций, продолжительности пребывания в больнице, потребности в интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких [107; 146; 190].

Возрастная градация предположительно обоснована физиологическими аспектами старения, влияющими на эффективность функционирования иммунной системы [22; 262].

Инволютивные процессы иммунной системы может как прямо, так и косвенно влиять на течение COVID-19 у лиц старших возрастных групп. При этом, ключевым звеном в данной цепи является нарушение способности стареющего

иммунитета распознавать неизвестный организму вирус SARS-CoV-2 из-за значительного снижения выхода новых Т-клеток из инволютивного тимуса, который начинает замещаться жировой тканью у лиц старше 60 лет [113; 160; 198; 242].

Лимфопения в качестве возможного симптома COVID-19 ассоциированной пневмонии может оказывать неблагоприятное воздействие на пожилых людей, усугубляя инволютивный Т-клеточный ответ за счет дополнительного уменьшения количества Т-лимфоцитов в результате их повышенной миграции в очаг инфекции [23; 109; 171].

Способность В-лимфоцитов к секреции антител с возрастом также снижается, что может привести к «иммунному старению», то есть необратимой деградации как врожденного, так и приобретенного иммунитета [201; 232].

Так, эксперименты на животных показали, что количество IgG в начале острой инфекции COVID-19 меньше у старых особей обезьян, чем у молодых. Следовательно, титр антител против вирусной инфекции достоверно снижается с возрастом [134].

К тому же имеются сведения о накоплении подтипа двойных негативных В-лимфоцитов, которые представляют собой истощенные клетки с функциональными нарушениями. Накопление этих дисфункциональных лимфоцитов наблюдалось по результатам исследований, как у здоровых пожилых людей, так и у тяжелых пожилых пациентов с COVID-19 [182].

Появление аутоантител – еще один механизм, связанный с «иммунным старением». Согласно исследованиям, летальность от COVID-19, особенно у мужчин, коррелирует с появлением аутоантител, специфичных для интерферонов 1 типа. И хотя эти аутоантитела были обнаружены у пациентов разных возрастов, их наибольшее количество наблюдалось у лиц старше 65 лет. Однако, патофизиологические особенности производства данных аутоантител пока не описаны и требуют дополнительных исследований [183; 220].

Высокая реактивность и дезадаптация иммунной системы делает невозможным установление сбалансированного воспалительного ответа, что приводит к патологической реакции иммунитета в виде цитокинового шторма [37; 117; 246].

«Иммуностарение» также характеризуется дисбалансом соотношения Th1/Th2 (Т-хелперы первого и второго типа) иммунорегуляторных цитокинов. Способность организма сбалансировать дифференцировку Т-лимфоцитов CD4 в Th1 цитокины (играют провоспалительную роль) и Th2 цитокины (играют противовоспалительную роль) имеет жизненно важное значение для нейтрализации вируса без повреждения здоровых тканей организма.

У пожилых пациентов наблюдается нарушение этого механизма, что также может способствовать развитию более тяжелых форм заболевания COVID-19 [90; 165; 189].

На ранней стадии инфекционного процесса преобладает иммунный ответ Th2 цитокинов, который способствует репликации вируса и за которым следует быстрая активация Th1 цитокинов, что может способствовать развитию цитокинового шторма [138; 178; 208; 226].

Помимо связи между старением клеток и тяжестью течения COVID-19, учеными были обнаружены корреляции между пожилым возрастом и тромбозом, инициируемым коронавирусной пневмонией. Инволютивный процесс в клетках обладает прокоагуляционным эффектом, что подтверждается меньшим временем кровотечения у пожилых лиц, более высоким количеством тромбоцитов и тромбоцитозом, а также повышенной их активностью [91; 178].

Белок CD142 экспрессируется провоспалительными цитокинами, а гипоксия легких еще больше усиливает данные протромботические механизмы, наблюдаемые при коронавирусной пневмонии. Таким образом, неконтролируемый воспалительный ответ на SARS-CoV-2 у склонных к тромбозам пожилых людей может усиливать коагуляцию [3; 96; 199; 252].

Кроме того, у пожилых пациентов отмечается более высокая пиковая вирусная нагрузка в носоглотке и, как следствие, значительно ускоряется репликация вируса [97].

В то же время у пожилых людей наблюдается снижение интерферонов 1 типа, что также помогает SARS-CoV-2 ускользать от иммунной системы человека [150].

У пожилых людей снижается разнообразие кишечной микробиоты, которая является важным иммунным компонентом и имеет защитные, питательные и метаболические функции в организме человека [122; 214; 236]. Происходит ряд возрастных изменений со стороны физиологических возможностей дыхательной системы [103; 244].

ACE2 в высокой степени экспрессируется в желудочно-кишечном тракте и играет важную роль в контроле воспаления кишечника. Когда рецептор ACE2 активируется вирусом SARS-CoV-2, это может вызвать энтерит, часто наблюдаемый при коронавирусной инфекции [123; 180].

Обнаружена корреляция между уровнем *Coprobacillus* и тяжестью COVID-19. Вышесказанное обязывает учитывать ухудшение состояния микрофлоры кишечника, как важного компонента «иммунного старения» [141].

Ученые обнаружили, что потеря нормальной кишечной флоры при заражении SARS-CoV-2 сохраняется в течение длительного времени у большинства пожилых пациентов. Это позволяет предположить, что контакт с инфекцией и последующая госпитализация могут быть связаны, в том числе с длительным повреждением кишечной микробиоты [218].

Микрофлора кишечника играет решающую роль в физиологии желудочно-кишечного тракта, обеспечивая, помимо прочего, синтез эндогенных витаминов, таких, например, как витамин К и витамины группы В, которые играют важную роль в правильной активации иммунного ответа, поддерживают целостность эндотелия и предотвращают гиперкоагуляцию. Дисбиотическое состояние у пожилых пациентов может привести к дефициту данных витаминов и, как следствие, значительно ухудшить иммунный ответ [142; 171].

В старении врожденного и приобретенного иммунитета, так как обеспечивают первую линию защиты от вирусной инфекции за счет поверхностного белка наружной митохондриальной мембраны [144].

COVID-19 может вызывать мутацию ACE2, тем самым нарушая функции митохондрий и приводя к снижению энергии и увеличению производства активных форм кислорода (АФК). Патологическая продукция АФК приводит к повре-

ждениям мтДНК, морфологическим и функциональным нарушениям. У людей в возрасте 80-85 лет мтДНК претерпевает около тысячи репликаций, что и является причиной уменьшения числа митохондрий [174; 220]

Ученые также предполагают, что снижение уровня тестостерона у пожилых мужчин может быть связано с повышенной смертностью от COVID-19 [183].

Одной из причин этого может быть ингибирующая роль тестостерона в отношении иммунной системы за счет снижения экспрессии медиаторов воспаления (например, ИЛ-6) и стимулирования противовоспалительных реакций. Высокий уровень ИЛ-6 ассоциирован с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при инфекциях COVID-19 [91; 179; 232].

Vicente P. A. с соавт. обнаружили низкие уровни тестостерона у пожилых мужчин с тяжелым течением COVID-19 и предположили, что вирус ингибирует образование андрогенов. Учитывая преобладание смертности, связанной с COVID-19, именно у пожилых мужчин требуются дополнительные исследования функции половых желез при данной патологии и возможностей лечения тестостероном [91; 196].

Интересными представляются клинические исследования, в которых у многих долгожителей при контакте с больными SARS-CoV-2 заболевание не возникло, что указывает на то, что дело не только хронологическом возрасте и иммунных дисфункциях, а также в индивидуальной способности сдерживать и компенсировать болезнь [97; 149].

Одной из причин, по которой у некоторых долгожителей не развивается смертельный цитокиновый шторм, может быть то, что уровни цитокинов, участвующих в воспалении, намного ниже, чем предполагается их хронологическим возрастом [97; 262].

Для объяснения устойчивости некоторых долгожителей к коронавирусной пневмонии ученые используют термин «иммунобиография человека», связывающий реальное состояние иммунной системы с анамнезом жизни конкретного пациента (инфекции, новообразования, травмы и т. д.), генетическими и эпигенети-

ческими особенностями, воздействием внешних факторов и окружающей среды [16; 201; 223; 246].

Из-за сниженной функции иммунной системы в целом у пожилых людей не вырабатывается достаточный ответ на вакцинацию против коронавирусной инфекции. Действительно, стареющая иммунная система теряет способность эффективно реагировать на все антигены, в том числе включенные в вакцины, что приводит к более быстрому исчезновению титров нейтрализующих антител [66; 146; 234].

Имеются результаты, отражающие меньшее количество антител против SARS-CoV-2 у людей старше 80 лет в сравнении с более молодыми группами через 17 дней после инъекции второй дозы вакцины. Тем не менее, определение продолжительности действия вакцин у пожилых пациентов требует дальнейшего изучения [171].

Cathy W. S. C. с соавт. в своем исследовании об эффективности вакцинации среди пожилого населения Восточной Азии акцентируют внимание на том, что политика определения приоритетов среди групп населения, подлежащих вакцинации, имеет решающее значение для данной категории пациентов, так как коррелирует со снижением числалетальных исходов [117].

В популяции пожилых людей, как правило, развиваются отличные проявления классических симптомов заболевания, а прогноз и долгосрочные перспективы имеют свои уникальные особенности [134; 220].

В 31% случаев пневмонии у лиц старших возрастных групп протекают бессимптомно, в 37% случаев требуют срочной госпитализации [246].

Имеющиеся клинические симптомы у лиц старших возрастных групп, совпадают с симптомами у молодых лиц, включая лихорадку, кашель и гипоксию. Однако, менее информативные и яркие признаки являются более распространенными (утомляемость, анорексия и недомогание) у пожилого контингента, что может усложнять диагностические мероприятия [134; 189; 198].

Колесникова Е. Н. и соавт. отмечают превалирование у пожилых пациентов (в группу вошли лица от 50 до 75 лет) в симптомокомплексе поражение желудоч-

но-кишечного тракта в виде возможных тошноты, рвоты, диареи. При этом, автор утверждает, что пожилые пациенты с хроническими заболеваниями кишечника и получающие, как следствие, иммуносупрессивную терапию являются наиболее уязвимой группой в данной популяции [37].

Кроме того, относительно частыми симптомами являются прогрессирование симптомов хронической ишемии мозга и делирий без наличия какой-либо очаговой симптоматики [90].

Также пожилые пациенты могут иметь продолжительные острые инфекционные эпизоды, обычно длящиеся более 3 недель. Например, описаны признаки «длительного ковида», включающие затянувшиеся или вновь появляющиеся симптомы со стороны центральной нервной системы (так называемый «мозговой туман») [122; 179].

Больные в пожилом возрасте страдают стрессогенными состояниями, как связанными с действием вируса, так и обусловленными осознанием возможных рисков при заражении, а также определенными физиологическими состояниями, негативно влияющими на качество жизни.

Данные факторы, по мнению ученых, также могут непосредственно сказываться на течении COVID-19 [113].

У некоторых пожилых пациентов проявляются симптомы сопутствующих заболеваний, свидетельствующие об ухудшении общего состояния, что может осложнять диагностику и лечение пневмонии [122; 112; 150; 182; 229].

Существует много исследований, изучающих роль сопутствующих заболеваний при COVID-19 среди населения и изучения связи между сопутствующими заболеваниями и старением.

Испанское ретроспективное исследование, включающее 834 пациента в возрасте 60 лет и старше, госпитализированных по поводу COVID-19, показало, что у пациентов с сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек повышен риск госпитальной летальности [138].

Итальянские ученые представили интересные данные, связанные со смертностью пожилых граждан Италии, инфицированных SARS-CoV-2, которые были-

госпитализированы с тяжелым течением COVID-19 и имели ряд сопутствующей патологии. Ученые установили, что деменция, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия были наиболее часто встречаемыми сопутствующими заболеваниями у пожилых людей с летальным исходом [91].

С начала пандемии COVID-19 было проведено множество отечественных и зарубежных исследований, направленных на изучение различных проблем пожилых пациентов, страдающих COVID-19 [124; 189].

Yu-Hui L. и соавт. оценили текущий когнитивный статус и снижение когнитивных функций у пожилых пациентов в долгосрочной перспективе после перенесенной инфекции COVID-19. При этом, ученые пришли к выводу, что у пожилых пациентов с тяжелой формой COVID-19 доля случаев с текущими когнитивными нарушениями и отсроченным снижением когнитивных функций была выше, чем у пациентов с нетяжелой формой COVID-19 [183].

По данным ученых под руководством Tino E. P. у пожилых пациентов, перенесших COVID-19, не наблюдается специфического энцефалита, однако обнаруживается гиперактивация микроглии в стволе мозга и в гиппокампе, что и представляет собой нейрпатологическую основу последствий COVID-19 в данной возрастной популяции [205].

Степановой Н. Ю. и соавт. обнаружили у пациентов пожилого возраста, перенесших COVID-19, ухудшение памяти в виде гипомнезии, сохраняющееся от 3 месяцев и более в зависимости от тяжести течения инфекции [66].

Дворецкий Л. И. и соавторы в своей работе выделяют следующие наиболее распространенные осложнения в вышеуказанной когорте пациентов: ОРДС, вторичные бактериальные инфекции, острая почечная недостаточность, печеночная недостаточность [16].

Выделяются среди прочего исследования о реабилитации пожилых пациентов, перенесших тяжелые формы коронавирусной пневмонии.

Немецкие ученые, в частности Wirth R., подчеркивают повышенную потребность в реабилитации пожилых пациентов после перенесенной пневмонии COVID-19. Растущие потребности в гериатрической реабилитации, по их мнению,

сопровожаются снижением возможностей здравоохранения ввиду сокращения реабилитационных отделений во время пандемии, а медицинские и эмоциональные последствия данных неблагоприятных условий могут быть серьезными для таких пациентов [142].

Anne-Laure C. и соавт. отмечают важность благоприятных условий реабилитации пожилых пациентов. В результате их исследования установлено, что у 25% пожилых пациентов наблюдается обострение депрессии на фоне коронавирусной инфекции, что может значительно осложнять лечение и последующую реабилитацию [123].

Отечественные ученые также активно работают в данном направлении. Иванова М.И. в своем исследовании отразила новую концепцию реабилитации пожилых пациентов, перенесших COVID-19. Комплекс реабилитационных мероприятий включил в себя лечебную физкультуру, вакуумный массаж и гепатопротекторные препараты с целью уменьшения цитолитического и холестатического синдромов [23].

Таким образом, роль инволютивных процессов у лиц старших возрастных групп в течении COVID-19 остается одним из наиболее актуальных вопросов. В ряде научных исследованиях не отражены особенности прогнозирования течения болезни, влияющие на выбор персонифицированной тактики. Эти нюансы требуют детального рассмотрения, разработки новых концепций и интегрирования их в клиническую практику.

1.3. Роль апоптоза в патогенезе COVID-19

Апоптоз представляет собой запрограммированную гибель клеток, впервые изученную Джоном Керром с помощью электронной микроскопии в 1972 г., необходимую для поддержания клеточного гомеостаза и регулирования физиологических и патологических процессов [34; 243].

Апоптотическая гибель клеток это сложный, регулируемый процесс, обладающий отличительной сигнальной трансдукцией. Процесс апоптоза изучается

при самых разных патологических состояниях и заболеваниях человека. А нарушение регуляции апоптоза обычно ассоциируется с широким спектром заболеваний, начиная от рака и заканчивая дегенеративными расстройствами [1; 4; 46; 77; 127].

Морфологические изменения при апоптозе характеризуются сморщиванием клеток, фрагментацией хроматина и образованием «апоптотических телец».

Апоптоз является завершающим этапом клеточного старения, представляющим собой необратимую остановку клеточного цикла в фазе G1, при которой стареющие клетки остаются метаболически активными, но останавливают свой рост [92; 155].

Активация специфических ингибиторов клеточного цикла p16, p21 и P53 приводит к необратимой остановке клеточного цикла в стареющих клетках [187; 251].

Стареющие иммунные и неиммунные клетки продуцируют комбинацию воспалительных факторов, называемую секреторным фенотипом, ассоциированным со старением (SASP- senescence associated secretory phenotype). SASP состоит из нескольких ИЛ, включая ИЛ-6 и ИЛ-1, и хемокинов (CXCL-4, -5, -6, -12 и CCL-2, -3, -7 и т.д.), протеазы, биоактивных липидов и внеклеточных везикул, которые участвуют в миграции иммунных клеток, иммунных реакциях, остановке клеточного цикла и фагоцитозе [124; 159].

Важно отметить, что SASP действует как паракринный и аутокринный медиатор, который способствует воспалительным реакциям и ремоделированию поврежденных тканей, что может привести к развитию аутоиммунных заболеваний и злокачественных опухолям [159; 207; 258].

Апоптотическая гибель клеток включает как внешние (рецепторы, активирующие апоптотический сигнал, такие как CD95/Fas или TRAIL), так и внутренние пути – митохондриальный (члены семейства BCL-2), вовлекающие цистеиновые протеазы, а именно каспазы, в которых каспаза-3 вызывает апоптоз [93; 133].

Внутренний путь апоптоза включает сигнальную сеть, регулируемую P53. Семейство TNFR (tumor necrosis factor receptor) инициирует внешний путь

апоптоза путем активации образования сигнального комплекса, что приводит к активации каспаз, включая каспазу-8 и каспазу-3, и к апоптозу соответственно [93; 153].

В своем экспериментальном исследовании Chu H. с соавт. доказали, что каспаза-6 расщепляет белки нуклеокапсида коронавируса, генерируя фрагменты, которые служат антагонистами интерферона, тем самым облегчая репликацию вируса [119].

При этом, имеются пути супрессии опухолей в лице маркеров апоптоза (p16 и P53,) которые ответственны за стабильную остановку роста при старении, подавляя активность циклинзависимой киназы (CDK). В частности, P53 активируется в ответ на повреждение ДНК и индуцирует транскрипцию ингибиторов циклинзависимых киназ (CDKI), что вызывает остановку роста [152].

Семейство белков BCL-2 регулирует внутренний путь апоптоза. При этом, проапоптотические белки, такие как BAX и BAK, могут противодействовать антиапоптотическим представителям BCL-2 и BCL-XL и их функциям, поскольку они имеют сходную с ними структуру. В здоровых клетках белки BCL-2, способствующие выживанию, сдерживают эффекторы апоптоза, BAX и BAK, чтобы гарантировать их выживание [191; 258].

Взаимодействие внутри этого семейства определяет, выживет клетка или погибнет. Одноименный белок BCL-2 является основным регулятором митохондриального пути апоптоза. Он подавляет апоптоз, индуцируемый широким спектром стимулов во многих типах клеток [149].

Каспазный каскад, в свою очередь, также регулируется ингибиторами апоптоза (сIAP-2, -3, Birc 5, 7, FLIP). Белки этого семейства блокируют апоптоз на уровне вступления клетки в G1-фазу деления [206].

Анализ клеток организма, инфицированных SARS-CoV-2, показал, что митохондрии являются основной органеллой-мишенью вируса, а многие медиаторы митохондриального апоптоза, такие как цитохром C (Cyt c), активируются в зараженных клетках [169].

Митохондриальный апоптоз регулируется вышеупомянутым BCL-2. Хорошо известные антиапоптотические свойства BCL-2, как одного из самых ярких представителей группы, позволяют считать его онкогенным белком. [181; 235].

Li F. с соавт. установили, что опосредованная ангиотензинпревращающим ферментом 2 инфекция SARS-CoV-2 индуцировала аутофагию и апоптоз в эпителиальных клетках бронхов человека и эндотелиальных клетках микрососудов.

Механически SARS-CoV-2 ингибировала путь PI3K/AKT/mTOR, повышая уровни внутриклеточных активных форм кислорода, тем самым стимулируя аутофагический ответ. В конечном счете, SARS-CoV-2 индуцированная аутофагия запускала воспалительные реакции и апоптоз в инфицированных клетках.

Квасников А. М. с соавт. на основе анализа выборки из 93 пациентов, проходивших лечение в реанимационном отделении с тяжелым течением COVID-19 пришли к заключению, что у больных с тяжелым течением COVID-19 в ответ на вирусную агрессию отмечено нарушение индукции апоптоза лимфоцитов как через внешний, так и через внутренний путь активации. У умерших больных преобладало влияние проапоптотических факторов при снижении активности антиапоптотических факторов [34].

Li S. с соавт. в экспериментальном исследовании выявили, что инфекция SARS-CoV-2 активирует каспазу-8, запуская клеточный апоптоз и процессинг воспалительных цитокинов в эпителиальных клетках легких. Обработанные воспалительные цитокины высвобождаются путем индуцированного вирусом некроптоза [176].

Исследования последних лет показали, что вирусы могут регулировать апоптоз с помощью множества механизмов, а сам апоптоз признан важным механизмом противовирусной защиты хозяина, который контролирует вирусную инфекцию и регулирует воспалительную реакцию. Установлено, что апоптоз может способствовать выходу вируса, а подавление апоптоза может предотвратить вирусный патогенез [132; 231].

Ряд исследователей считает данные выводы клинически спорными ввиду того, что, с одной стороны, репликации и распространению вируса препятствует

уничтожение инфицированных клеток путем их гибели, а с другой стороны, такого рода гибель клеток вызывает неконтролируемое нарушение иммунного ответа [173; 184; 238].

Одним из предположительных механизмов запуска апоптоза у пациентов с COVID-19 является активация пути транскрипционного фактора NF-κB при инфицировании SARS-CoV-2 за счет взаимодействия с белками вируса. При этом, NF-κB может повышать экспрессию транскрипции вышеупомянутого ингибитора апоптоза BCL-2 [112; 167; 193; 251].

Белок N SARS-CoV-2 может вызывать острое повреждение почек, останавливая клеточный цикл G1 [152].

Результаты исследований Colmenero I. с соавт. указывают на наличие эндотелиального апоптоза в посмертных срезах легких пациентов с COVID-19 [121].

Katsura H. с соавт. установили, что SARS-CoV-2 индуцирует апоптоз инфицированных альвеолярных клеток с помощью альвеолосфер на основе стволовых клеток легких человека [163].

Кроме того, установлено, что SARS-CoV-2 индуцирует апоптоз β-клеток поджелудочной железы посредством апоптотического пути JNK-МАРК, что приводит к ослаблению секреции инсулина и, как следствие, ухудшению течения или развитию сахарного диабета [177].

В ряде исследований апоптоз рассматривается как один из механизмов поражения печени при COVID-19 [54; 116].

Интерес вызывают выводы Saeid Taghiloo с соавт, которые показали увеличение апоптоза мононуклеарных клеток у пациентов с COVID-19, что было обнаружено при тяжелом течении заболевания. Частоту иммунных клеток и уровень апоптоза в них можно рассматривать как потенциальные маркеры для прогнозирования тяжести течения инфекции [211].

Отечественный ученый Квасников А.М. с соавторами провели анализ апоптотической гибели лимфоцитов и изменений белков-регуляторов программируемой смерти клеток (АКТ, JNK, BAD, BCL-2, p-53, активная каспаза 8 и 9) у больных с тяжелым течением COVID-19 и пришли к выводу, что в ответ на ви-

русную агрессию отмечалось нарушение индукции апоптоза лимфоцитов как через внешний, так и через внутренний путь активации. У умерших больных преобладало влияние проапоптотических факторов при снижении активности антиапоптотических факторов [140; 34].

Bellesi S. с соавт. используя проточную цитометрию наблюдали значительно более высокую экспрессию CD95 (Fas) и PD-1 как на CD4⁺ Т, так и на CD8⁺ Т-клетках у 42 пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой. Авторы пришли к заключению, что полученные ими результаты по изучению экспрессии CD95 (Fas) и PD-1 могут свидетельствовать о переходе к активируемым антигеном Т-клеткам, экспрессирующим молекулы, повышающие их склонность к апоптозу и истощению во время инфекции COVID-19 [106].

Leonardi A.J. с соавт. установили, что CD95 у пациентов с COVID-19 может служить не только функциональным маркером апоптоза, но и средством интенсивной дифференцировки. [172].

Brandon Michael H. у пациентов с COVID-19 госпитализированных в реанимационное отделение обнаружен повышенный уровень расщепленного каспазой и общего цитокератина 18 (СК-18), который явился независимым предиктором тяжести заболевания [155].

Маркеры апоптоза также изучались группой ученых под руководством Liis Haljasmägi. Авторами исследования была описана последовательная и устойчивая активация связанных с апоптозом белков CASP8, TNFSF14, HGF и TGFB1 на когорте пациентов с коронавирусной пневмонией поступивших в отделение интенсивной терапии. По их мнению, апоптоз является важным признаком, способным помочь в стратификации рисков пациентов с COVID-19 [152].

Необходимо отметить, что появляются первые попытки ученых в области использования механизмов апоптоза в лечебных целях. Например, индукция каскада апоптоза путем блокирования супрессора (например, NF-κB), предположительно, может дать положительные эффекты. В связи с этим ингибиторы гистондеацетилаз потенциально могут быть применены при борьбе с COVID-19, однако, необходимы исследования в области побочных реакций [222].

Некоторые исследования показали, что повышенные уровни циркулирующего TNF- α положительно связаны с тяжестью заболевания и смертностью пациентов с COVID-19 за счет индукции гибели клеток, что, по мнению ученых, делает воздействие на TNF- α и его рецептор в лечении SARS-CoV-2 [184; 211; 251].

Стоит отметить, что к настоящему времени изучено и было описано несколько путей запрограммированной гибели клеток – пироптоз, некроптоз и паноптоз-паноптоз при COVID-19 [147; 157].

Так, в миелоидных клетках пациентов с COVID-19 наблюдалась активная инфламмосома NRLP3, а также комбинация TNF- α и IFN- γ -опосредованного паноптоза макрофагов [147; 162].

1.4. Роль белков P53 и BCL-2 при апоптозе

Особое внимание в аспекте изучения апоптоза у пациентов с COVID-19 привлекает к себе белок P53. Это фосфопротеин, состоящий из 393 аминокислот и кодирующийся геном TP53 [143].

Белку p53 приписывают несколько биологических функций, одной из которых является способность индуцировать “апоптотическое самоубийство” клеток. В современной литературе большая часть исследований посвящена изучению роли P53 как опухолевому супрессору, также активно изучается его роль как активного звена апоптоза при различных заболеваниях [77; 79].

Данный белок играет решающую роль в регуляции внутреннего пути апоптоза. Синтез, которого происходит в ответ на различные повреждающие воздействия (оксидантный стресс, эксайтотоксичность, повреждение ДНК) [235].

Белок P53 участвует в регуляции различных клеточных сигналов, включая клеточный цикл, репарацию ДНК, апоптоз и клеточный ответ на стресс. Более того, P53 также играет решающую роль в таких клеточных процессах как метаболизм, аутофагия и врожденный иммунитет [152; 174; 205].

Когда клетки сталкиваются со стрессом в виде повреждения ДНК, гипоксии или вирусной инфекции, p53 активно накапливается в ядре, где подвергается мно-

гочисленным модификациям, включая фосфорилирование и ацетилирование, которые и активируют белок. Таким образом, P53 неразрывно связан с вирусной инфекцией (и предположительно с COVID-19), оказывая как положительное, так и вредоносное воздействие [238; 258].

В процессе аутофагии P53 играет ключевую роль в удалении поврежденных клеточных компонентов и переработке клеточных строительных структур. Регуляция врожденного иммунного ответа происходит за счет влияния на выработку интерферона [193; 238].

С одной стороны, он может стимулировать аутофагию как защитный механизм в ответ на инфекцию, что приводит к деградации вирусных частиц и подавлению репликации вируса. С другой стороны, некоторые вирусы могут использовать пути P53, чтобы способствовать собственной репликации, ингибируя аутофагию [167; 170; 258; 259].

Недавние данные указывают на то, что базальные уровни p53 являются физиологически значимыми, поскольку подавление базальных уровней p53 связано с нарушением тканевого гомеостаза [125].

По данным Uddin M.A. and Varabutis N. низкие уровни p53 были связаны с тяжелыми респираторными расстройствами, что указывает на защитную роль p53 в сосудистом гомеостазе и воспалении легких. Следует отметить, что p53 защищает от вызванного повреждением нарушения функции легких, противодействуя NF-κB-опосредованным воспалительным/ иммунным реакциям [231].

Akhter M.S. с соавт. было доказано, что P53 может опосредовать или даже инициировать развернутый белковый ответ-опосредованные реакции, направленные на поддержание гомеостаза легких [87], а по данным Varabutis N. участвует в защитных эффектах ингибиторов белка теплового шока 90 в микроциркуляторном русле легких [98].

В другом исследовании Varabutis N. после анализа полученных им данных предположил, что белок P53 способствует восстановлению легочной ткани, что в свою очередь можно использовать для восстановления дыхательных функций у

госпитализированных пациентов с острым респираторным дистресс-синдроме у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 [99].

Результаты исследований P53 у пациентов с COVID-19 свидетельствуют о его вовлеченности в апоптотический процесс. Впервые было высказано предположение о прямом взаимодействии между P53 и SARS-CoV-2 после исследования, в котором сообщалось о способности S2-субъединицы вируса взаимодействовать с P53 [215].

Bordoni V. и соавт. пришли к выводу, что воспалительная среда, нарушение регуляции оси P53/SIRT1 и низкая экспрессия IL7R и BLNK могут влиять на выживаемость клеток, передачу сигналов В-клетками и выработку антител у пациентов с COVID-19 [108].

Литературный обзор Cardozo С.М. представляет собой разбор целого ряда механизмов деградации p53 и его значения для патогенеза COVID-19 и риска развития рака. Автор в заключении своей работы подчеркивает, что p53 может действовать как внутриклеточный механизм противовирусной защиты [110].

Еще одним белком, участвующим в регуляции апоптоза, его внутреннего пути апоптоза является антиапоптотический белок BCL-2.

Белок BCL-2 имеет длину 239 аминокислотных остатков и массу 26,3 килодальтон. Идентифицировано 2 изоформы белка-альфа и бета. Он локализуется в ядре, митохондриях и цитоплазме клетки. С точки зрения тканевой специфичности, сообщается, что он экспрессируется в различных тканях [230].

В литературе сообщается об экспрессии BCL-2 в гемопоэтические клетки, неопухоловом эпителии и эпителиальных злокачественных новообразованиях. Уровни BCL-2 низкие или не обнаруживаются в эндотелиальных клетках [32; 115].

Антиапоптотические белки и выраженность их экспрессии вносит существенный вклад в процесс апоптоза. Так снижение уровня BCL-2 приводит к гибели клеток в результате апоптоза. Сверхэкспрессия BCL-2, с другой стороны, защищает клетки от гибели [45; 112].

Недавно было обнаружено несколько гомологов BCL-2, некоторые из которых функционируют как ингибиторы клеточной гибели, а другие – как промоторы апоптоза, которые противодействуют функции белка BCL-2 [240].

Механизмы для активации белка BCL-2 и возможности терапевтического влияния до сих пор изучаются [62; 95]. В большей степени изучена ее вовлеченность в онкогенез [161; 239; 256].

Анализ литературы посвященной изучению механизмов регуляции апоптоза при различных патологических состояниях и заболеваниях демонстрирует активное внимание к изучению белка BCL-2 и перспективность проводимых исследований [62; 95; 114; 130].

К настоящему времени известно, что экспрессия белка BCL-2 может предотвращать высвобождение цитохрома с из митохондрий, таким образом, предотвращая апоптотический каскад. Также BCL-2 может блокировать апоптоз, индуцируемый несколькими вирусами, включая вирус гриппа и реовирус [164; 248].

При этом в литературе есть экспериментальные исследования, в которых с использованием фибробластов эмбрионов крыс и моноцитарных клеточных линий, сверхэкспрессирующих BCL-2, не удалось обнаружить защитного эффекта против апоптоза [145; 164; 194].

Также установлено, что антиапоптотические белки BCL-2 способен ингибируют аутофагию посредством их связывания с белком BECN1 [95].

Дальнейшие углубленные исследования в области взаимодействия механизмов апоптоза с COVID-19 могут стать важным для стратификации тяжести течения и прогноза у пациентов старших возрастных групп, всецело объяснить иммунопатогенез SARS-CoV-2, а также предоставить новые биомаркеры и терапевтические мишени.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика проводимого исследования

На базе инфекционного госпиталя Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахань было проведено проспективное, динамическое, контролируемое клиническое исследование.

Проведение клинического исследования было одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России Минздрава России (08.12.2021 г.).

В исследование было включено 87 пациентов, которые составили две группы – основную и группу сравнения. В основную группу вошли пациенты с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, госпитализированные с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован» в инфекционный госпиталь в период декабрь 2021 года – март 2022 года.

В группу сравнения были включены лица пожилого возраста без вирусной пневмонии, проходившие диспансеризацию в поликлиниках г. Астрахани.

За пациентами основной группы было осуществлено динамическое наблюдение до регистрации исхода заболевания. Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от исхода заболевания – пациенты с благоприятным исходом (были выписаны из стационара) и пациенты с неблагоприятным исходом (летальным) (рис. 1).

Пациенты основной группы за время госпитализации проходили обследование и получали стандартное лечение согласно документу «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации [10].

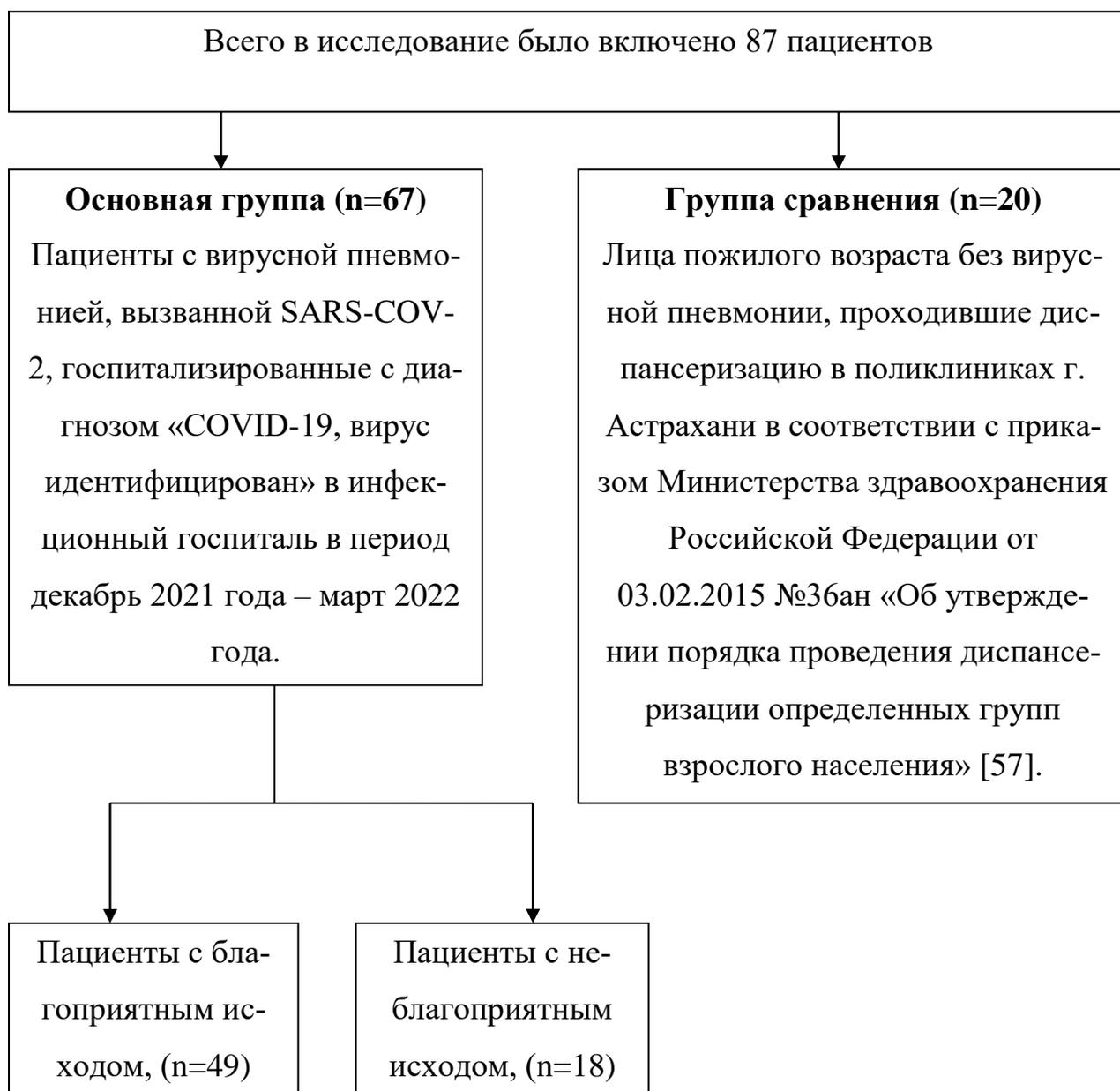


Рисунок 1 – Схематическое изображение дизайна исследования с обозначение обследуемых групп

Критериям включения в исследования служили:

- возраст пациентов – пациенты пожилого возраста (60-74 года, согласно классификации возрастов, принятой ВОЗ);
- диагноз при госпитализации «COVID-19, вирус идентифицирован».

Критериями исключения из исследования были:

- наличие в анамнезе онкопатологии;
- хронической обструктивной болезни легких;

- сахарного диабета (СД) 1 типа;
- табакокурения.

У пациентов основной и группы сравнения анализировалось наличие коморбидных заболеваний с нозологической ее формой и с учетом данных отечественной и зарубежной литературы влияющей на стратификацию риска степени тяжести и исхода заболевания у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. Среди которых: СД 2 типа, хроническая болезнь почек (ХБП), артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ожирение, гепатит/цирроз и цереброваскулярная болезни (ЦВБ) [8; 23; 27; 61; 220; 224; 246; 260].

У 100% обследуемых было зарегистрировано наличие коморбидных заболеваний. Количество коморбидных заболеваний было сопоставимо ($p=0,822$) в изучаемых группах и составило 2 [2-3].

Пациенты в зависимости от количества коморбидных заболеваний были разделены на две подгруппы с двумя и менее коморбидными заболеваниями и с тремя и более коморбидными заболеваниями.

2.2. Этапы диссертационного исследования

Проводимое диссертационное исследование включало девять этапов. Схематически этапы клинического исследования представлены на рисунке 2.

1-й этап.

Проведение информационных и патентных исследований. Обзор отечественных и зарубежных исследований, представленных в открытом доступе содержащих информацию по теме проводимого диссертационного исследования. Составление аналитического обзора литературы.

2-й этап.

Разработка протокола диссертационного исследования.

3-й этап.

Начало сбора клинического материала. Отбор пациентов основной группы исследования в соответствии с критериями включения и исключения на основании протокола исследования. Внесение необходимых клиничко-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных в базу данных. Забор крови у пациентов основной группы для определения маркеров апоптоза (P53 и Bcl-2) в соответствии с инструкциями производителей.

4-й этап.

Динамическое наблюдение за пациентами основной группы. Внесение необходимых клиничко-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, в базу данных пациентов с благоприятным исходом. Забор крови для определения маркеров апоптоза (P53 и Bcl-2) в соответствии с инструкциями производителей реактивов.

5-й этап.

Завершение сбора клинического материала. Отбор пациентов группы сравнения в соответствии с критериями включения и исключения на основании протокола исследования. Внесение необходимых клиничко-анамнестических данных, лабораторных и инструментальных в базу данных. Забор крови для определения маркеров апоптоза (P53 и Bcl-2) в соответствии с инструкциями производителей реактивов.

6-й этап.

Определение уровня биохимических маркеров апоптоза - P53 и Bcl-2 с помощью метода иммуноферментного анализа в сыворотки крови по методи-

7-й этап.

Проведение статистической обработки и анализа полученных данных. Определение прогностической значимости исследования уровней маркеров апоптоза белков P53 и BCL-2 у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

8-й этап.

Сопоставление полученных данных в ходе клинического исследования с результатами исследований других отечественных и зарубежных авторов.

9-й этап.

Апробация и внедрение полученных данных (в виде докладов и выступлений на международных и научно-практических конференциях, публикации материалов исследования в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, сборниках тематических конференций различного уровня, апробация и внедрение разработанной методики на клинических базах кафедры). Представление полученных данных в виде диссертационного исследования.

Рисунок 2 – Схематическое изображение этапов диссертационного исследования

2.3. Общая клиническая характеристика обследуемых групп пациентов

На рисунках 3, 4, 5 и в таблице 1 представлена общая гендерно-возрастная характеристика пациентов основной группы и группы сравнения в сравнительном аспекте в зависимости от возраста, пола, количества коморбидных заболеваний и распределения пациентов по нозологической форме коморбидного заболевания.

Группа сравнения была сопоставима с основной группой по возрасту ($p=0,051$), полу ($p=0,758$), количеству пациенту с СД2 типа ($p=0,734$), ХБП

($p=1,000$), АГ ($p=0,769$), ИБС ($p=0,438$), ХСН ($p=0,325$), ожирения ($p=0,769$), гепатит/цирроз ($p=1,000$), ЦВБ ($p=0,674$).

Группа сравнения была сопоставима с основной группой по количеству пациентов с двумя и менее коморбидными заболеваниями и с тремя и более коморбидными заболеваниями ($p=0,642$).



Рисунок 3 – Количество коморбидных заболеваний в основной группе



Рисунок 4 – Количество коморбидных заболеваний в группе сравнения

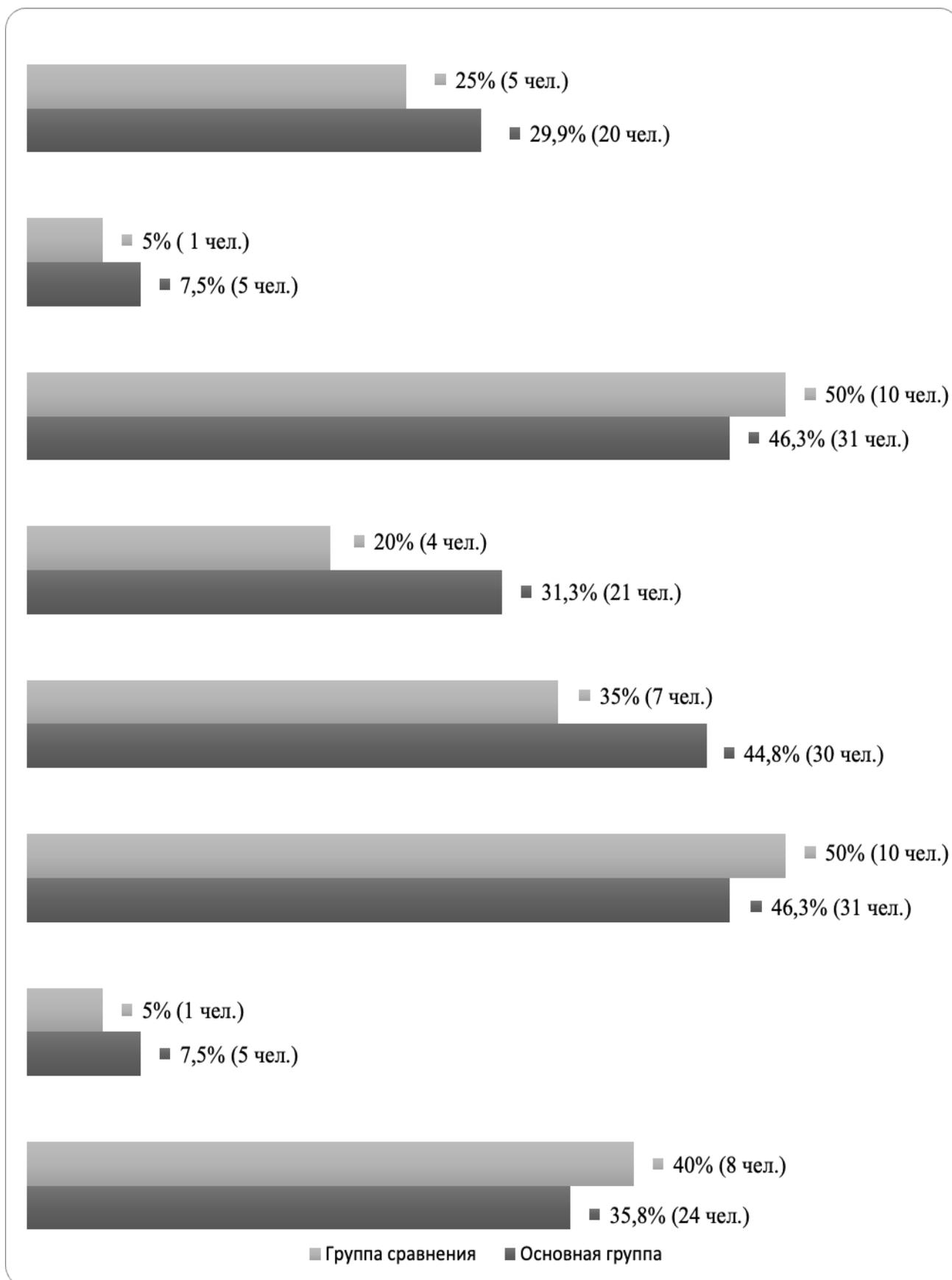


Рисунок 5 – Количество коморбидных заболеваний в основной группе и группе сравнения

Таблица 1 – Гендерно-возрастная характеристика обследуемых групп

Показатель	Основная группа, n=67	Группа сравнения, n=20	p
Возраст, лет	64 [61-67]	62 [61-64]	0,051
Пол			
Женский, n (%)	41 (61,2)	13 (65,0)	0,758
Мужской, n (%)	26 (38,8)	7 (35,0)	

Длительность госпитализации в основной группе пациентов составила 17 [12-22] койко-дней. В таблице 2, рисунках 6, 7, 8 представлена клинично-инструментальная характеристика пациентов основной группы.

Таблица 2 – Клинично-инструментальная и лабораторная характеристика пациентов основной группы, n=67

Показатель	Значение
Длительность госпитализации, койко-дней	17 [12-22]
Индекс массы тела (ИМТ)	29,7 [26,3-34,1]
Диастолическое артериальное давление (АД), мм.рт. ст.	75 [65-90]
Систолическое АД, мм рт. ст.	135 [112-150]
Частота сердечных сокращений (ЧСС), в минуту	75 [70-85]
Частота дыхательных движений (ЧДД), в минуту	21 [18-26]
Процент поражения легких по данным КТ ОГК, %	60 [50-70]
Сатурация (SpO ₂), %	90 [88-93]
СРБ, мг/л	94,8 [63,9-127,0]
Прокальцитонин, нг/мл	0,20 [0,10-0,40]
Д-димер, нг/мл	614 [485-733]

В основной группе пациентов ИМТ составил 29,7 [26,3-34,1], диастолическое и систолическое АД 75 [65-90] мм рт. ст. и 135 [112-150] мм рт. ст. соответственно, частота сердечных сокращений 75 [70-85] в минуту, частота дыхательных движений 21 [18-26] в минуту, значение сатурации (SpO_2) 90 [88-93] %, СРБ 94,8 [63,9-127,0] мг/л, прокальцитонина 0,20 [0,10-0,40] нг/мл, Д-димера 614 [485-733] нг/мл, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 57,8 [49,3-73,2] Ед/л, аспартатамино-трансфераза (АСТ) 65,7 [46,1-86,2] Ед/л.

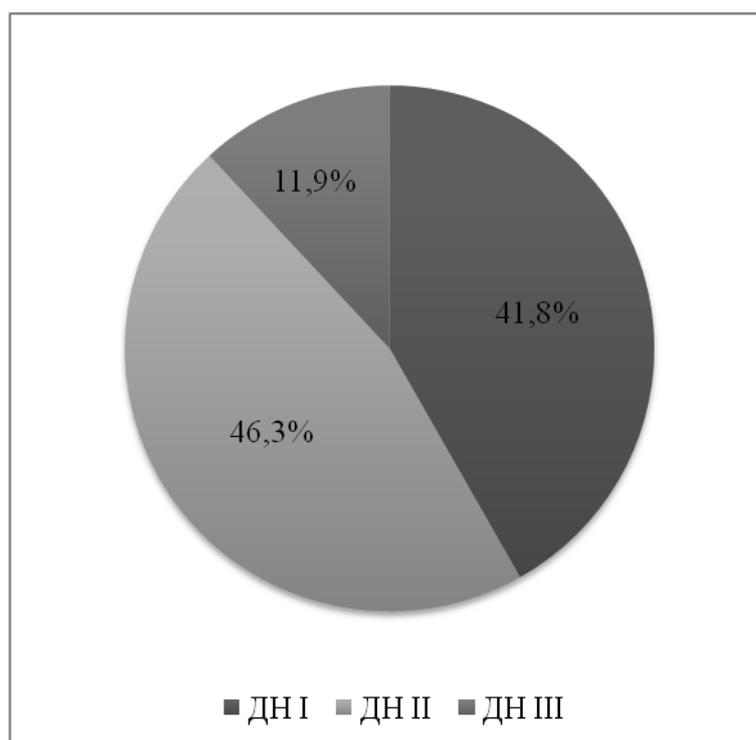


Рисунок 6 – Распределение пациентов в зависимости от степени ДН в основной группе

Пациентов с ДН I было 28 человек, с ДН II – 31 человек, с ДН III – 8 человек (рис. 6).

В основной группе было с КТ₂ 10 чел. (14,9%), КТ₃ – 44 чел. (65,7%), КТ₄ – 13 чел. (19,40%). Процент поражения легких по данным КТ ОГК составил 60 [50-70] % (рис. 7).

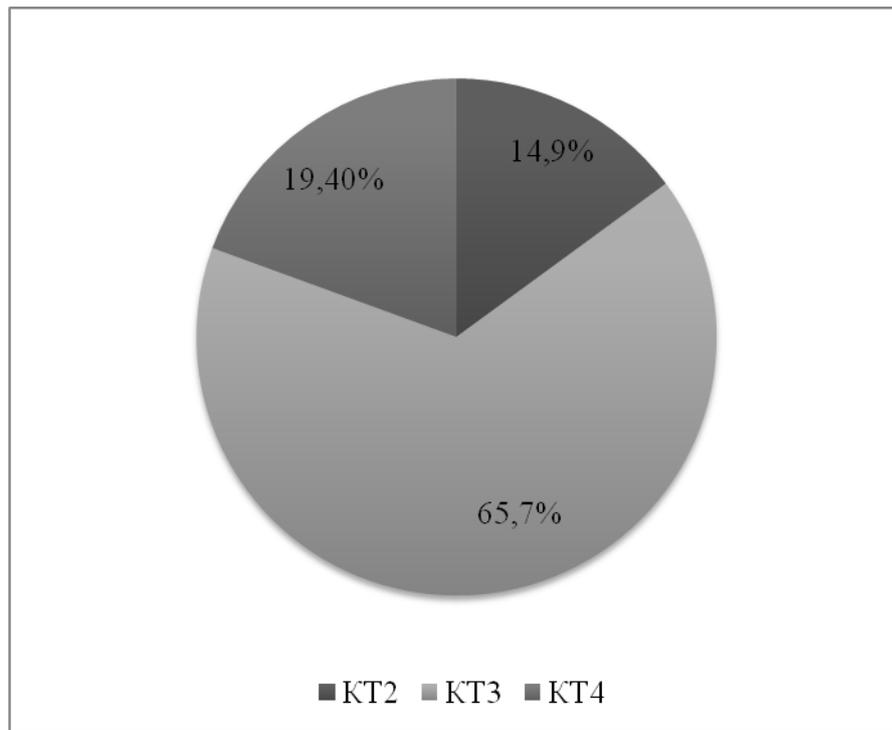


Рисунок 7 – Распределение пациентов в зависимости от степени изменений на КТ ОГК в основной группе

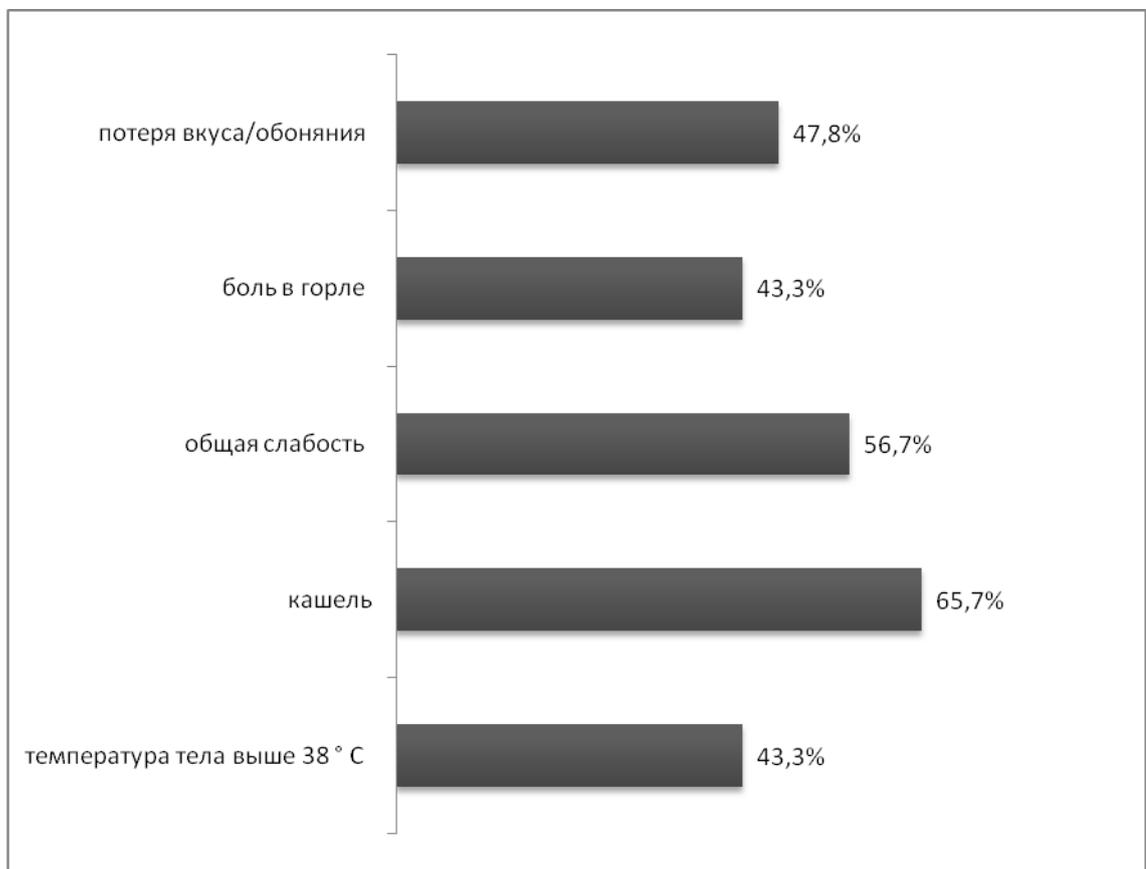


Рисунок 8 – Процентное распределение жалоб в основной группе

Среди пациентов основной группы регистрировались следующие жалобы: температура тела выше 38°C у 29 пациентов, кашель у 44 пациентов, одышка у 24 пациентов, общая слабость у 38 пациентов, боль в горле у 29 пациентов, потеря вкуса/обоняния у 32 пациентов. Процентное распределение жалоб в основной группе представлено на рисунке 8.

На четвертом этапе исследования нами проводилось динамическое наблюдение за пациентами основной группы с благоприятным исходом (n=49).

Общая клиническая характеристика пациентов с благоприятным исходом в сравнительном аспекте с пациентами группы сравнения в зависимости от возраста, пола, количества коморбидных заболеваний и процентного распределения пациентов по нозологической форме коморбидного заболевания представлена в таблице 3 и на рисунке 9.

Таблица 3 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с благоприятным исходом в сопоставлении с группой сравнения

Показатель	Пациенты с благоприятным исходом, n=49	Группа сравнения, n=20	p
Возраст, лет	63 [61-65]	62 [61-64]	0,368
Пол			
Женский, n (%)	33 (67,3)	13 (65,0)	0,758
Мужской, n (%)	16 (32,7)	7 (35,0)	
Количество коморбидных заболеваний:			
С двумя и менее коморбидными заболеваниями, n (%)	38 (77,6)	12 (60,0)	0,139
С тремя и более коморбидными заболеваниями, n (%)	11 (22,4)	8 (40,0)	

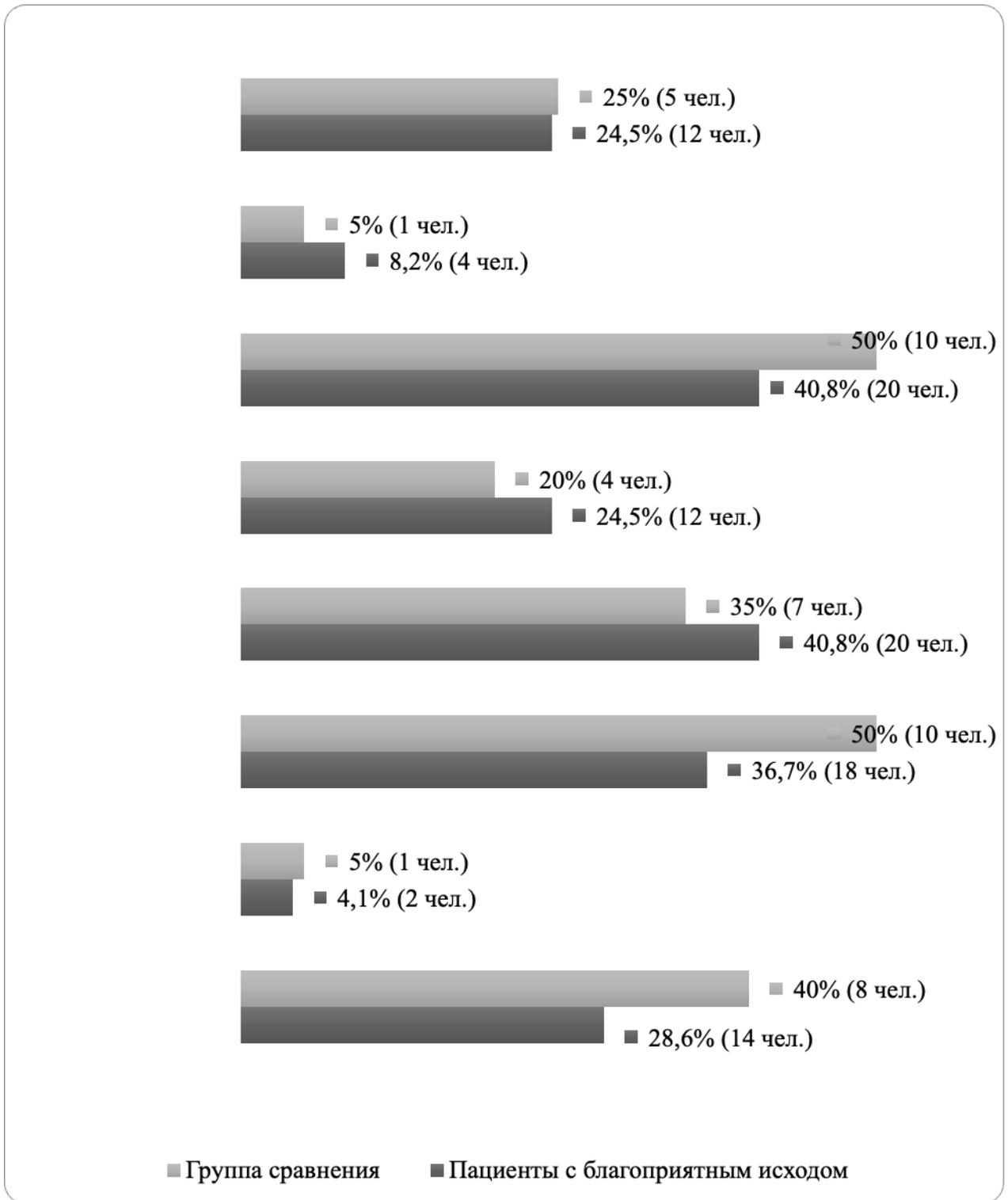


Рисунок 9 – Количество коморбидных заболеваний среди пациентов с благоприятным исходом и в группе сравнения (Примечание: процент пациентов с определенным коморбидным заболеванием вычислялся исходя из количества всех пациентов с данным коморбидным заболеванием в обследуемой группе)

Группа сравнения была сопоставима с основной группой по возрасту ($p=0,368$), полу ($p=0,758$), количеству пациенту с СД2 типа ($p=0,355$), ХБП ($p=1,000$), АГ ($p=0,309$), ИБС ($p=0,653$), ХСН ($p=0,688$), ожирения ($p=0,485$), гепатит/цирроз ($p=1,000$), ЦВБ ($p=0,964$).

По количеству пациентов с двумя и менее коморбидными заболеваниями и с тремя и более коморбидными заболеваниями группа сравнения была сопоставима с основной группой ($p=0,139$).

Среди пациентов с благоприятным исходом при выписке из стационара было следующее процентное распределение пациентов в зависимости от степени дыхательной недостаточности (ДН) и от степени поражения легких по данным КТ ОГК: ДН0 у 16 чел., ДН I у 28 чел., ДН II у 5 чел. и КТ0 у 6,1% (3 чел.), КТ1 у 51,0% (5 чел.), КТ2 у 42,9% (21 чел.) (рис. 10, 11).

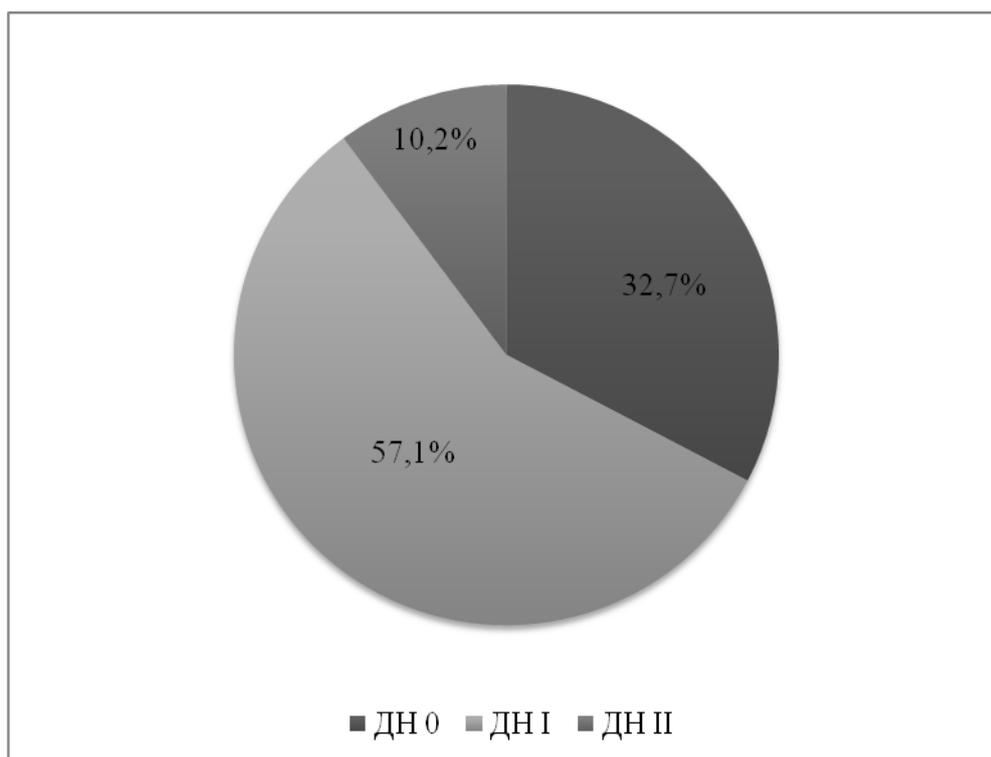


Рисунок 10 – Распределение пациентов в зависимости от степени дыхательной недостаточности (ДН) среди пациентов с благоприятным исходом

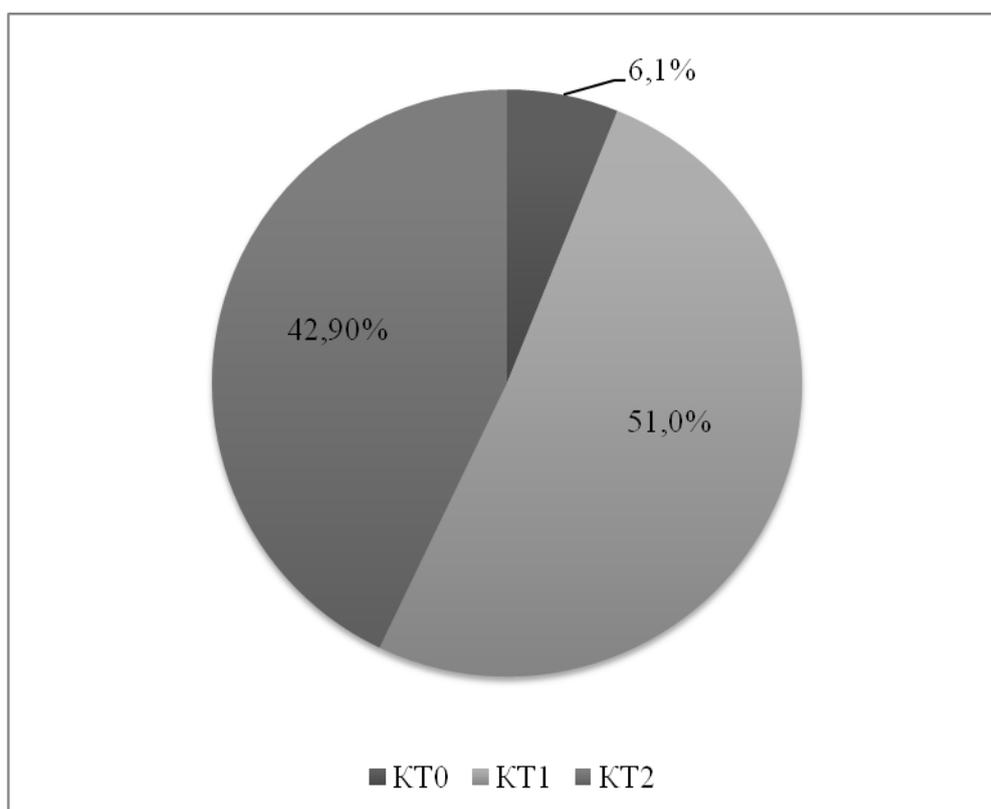


Рисунок 11 – Распределение пациентов в зависимости от степени изменений на КТ ОГК среди пациентов с благоприятным исходом

2.4. Специальные методы исследования

2.4.1. Маркеры апоптоза P53 и BCL-2

Маркеры апоптоза P53 и BCL-2 определяли с помощью метода ИФА в сыворотке крови по методикам, рекомендованным производителями с помощью тест-систем фирмы «BlueGene Biotech», Китай и «BenderMedSystems», Австрия.

Набор для ИФА P53 использует метод конкурентного иммуноферментного анализа с использованием антител к P53 и конъюгата P53-HRP. Чувствительность тест-системы 1 пг/мл, диапазон определения 0-1000 пг/мл. Предел обнаружения человеческого BCL-2, определенный как концентрация анализируемого вещества, приводящая к поглощению, значительно превышает поглощение среды для

разведения (среднее значение плюс 2 стандартных отклонения), был определен как $<0,4$ МЕ/мл.

Забор крови у больных производили из локтевой вены в количестве 10 мл. Кровь забирали в вакуумные пробирки с разделительным гелем (производство BD), согласно требованиям преаналитического этапа исследования спустя 20 мин центрифугировали при 3000 об/мин. Полученную сыворотку хранили замороженными при температуре -20°C до постановки реакции. Избегая повторных циклов замораживания-оттаивания.

Забор сыворотки и определение уровней белков P53 и BCL-2 проводили дважды при поступлении в стационар и при выписке.

2.4.2. Используемые программы для обработки данных и методы статистического анализа

Формирование базы данных в соответствии с протоколом исследования проводилось в программе Microsoft Office Excel 2003. Статистический анализ проводился с использованием программ StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия) и SPSS версия 26.0 (США).

Для количественных показателей проводилась проверка на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные представлены с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1-Q3]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

При проведении корреляционного анализ тестноты взаимосвязей оценивалась по шкале Чеддока.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Построение дерева классификаций для прогнозирования неблагоприятного исхода осуществлялось с помощью метода CHAID.

Пороговое значение p-value было принято за $\leq 0,05$. При анализе 3 и более независимых групп вводился новый уровень значимости «р», определяемый как $p=0,05/n$, где n – количество сравниваемых групп. Например, при сравнении 3 групп – $p<0,0170$, при сравнении 4 групп – $p<0,0125$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАРКЕРОВ
АПОПТОЗА P53 И BCL-2 У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНОЙ
ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2, ПРИ
ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР3.1. Уровень белка P53 в зависимости от ряда клинико-инструментальных
данных исследования у пожилых пациентов с вирусной пневмонией,
вызванной SARS-CoV-2, при поступлении в стационар

Анализ уровней белка P53 в обследуемых группах продемонстрировал наличие статистически значимых различий ($p < 0,001$).

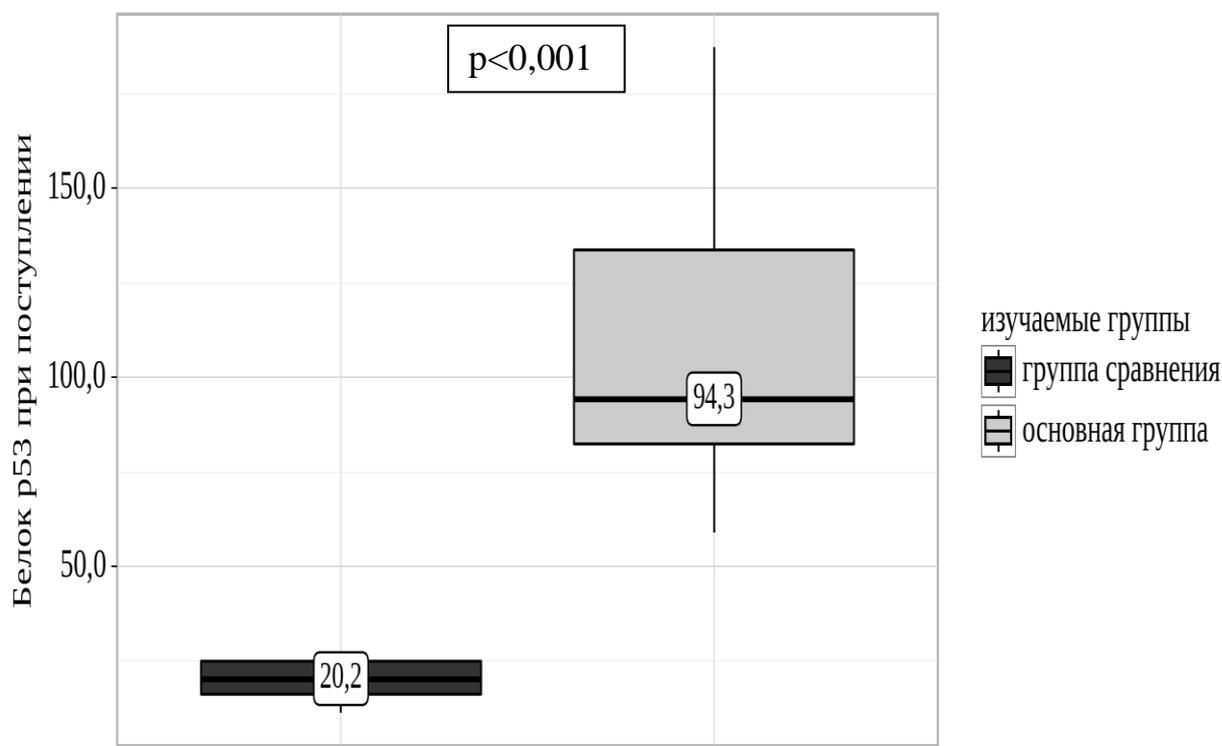


Рисунок 12 – Уровни белка P53 (пг/мл) в обследуемых группах

Уровень белка P53 в основной группе составил 94,3 [82,4-133,8] пг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе сравнения, где уровень белка P53 составил 20,2 [16,1-24,8] пг/мл (рис. 12).

При анализе уровней белка P53 в изучаемых группах в зависимости от пола были получены следующие данные: в основной группе уровень белка P53 был выше у лиц женского пола по сравнению с лицами мужского пола и составил 96,6 [89,3-141,3] пг/мл против 87,0 [75,8-118,6] пг/мл.

Анализ уровней белка P53 в основной группе у лиц мужского и женского пола показал наличие статистически значимых различий ($p=0,031$) (табл. 4).

Таблица 4 – Уровни белка P53 (пг/мл) в изучаемых группах в зависимости от пола

Основная группа, n=62				
Пол	n	Me	Q ₁ -Q ₃	p
Женский	41	96,6	89,3-141,3	0,031*
Мужской	26	87,0	75,8-118,6	
Группа сравнения, n=20				
Пол	n	M±SD		P
Женский	13	21,0±5,3		0,219
Мужской	7	18,2±4,8		

Примечание: * – различия статистически значимы.

В группе сравнения уровень белка P53 был выше у лиц женского пола по сравнению с лицами мужского пола и составил 21,0±5,3 пг/мл против 18,2±4,8 пг/мл. Не было отмечено статистически значимых различий уровней белка P53 среди лиц женского и мужского пола ($p=0,219$).

Далее в основной группе пациентов был проведен анализ уровня белка P53 в зависимости от степени ДН и степени изменений на КТ ОГК. Результаты проведенного анализа представлены в таблицах 5 и 6.

Анализ уровня белка P53 в зависимости от степени ДН показал наличие статистически значимых различий ($p=0,001$).

Самое высокое значение медианы уровня белка P53 было выявлено среди пациентов с ДН III и составило 128,9 [122,0-162,1] пг/мл. У пациентов с ДН II уровень белка P53 составил 116,3 [88,8-146,9] пг/мл и у пациентов с ДН I уровень белка P53 составил 85,3 [71,7-93,2] пг/мл. Различия были статистически значимы ($p<0,001$).

Апостериорное сравнение показало наличие статистически значимых различий между пациентами с ДН II и с ДН I ($p=0,006$), а также между пациентами с ДН III и с ДН I ($p=0,001$) (табл. 5).

Таблица 5 – Уровни белка P53 (пг/мл) основной группе в зависимости от степени ДН

Степень ДН	n	Me	Q ₁ -Q ₃	p
ДН I	28	85,3	71,7-93,2	<0,001* ДН II – ДН I =0,006** ДН III – ДН I <0,001**
ДН II	31	116,3	88,8-146,9	
ДН III	8	128,9	122,0-162,1	

*Примечание: * – различия статистически значимы; ** – различия статистически значимы по данным апостериорного сравнения.*

По результатам анализа уровня белка P53 в зависимости от степени изменений на КТ ОГК, было установлено, что у пациентов с большей степенью поражения легких уровень белка P53 был выше, чем у пациентов с меньшей степенью поражения легких. Статистически значимых различий при анализе уровня белка P53 в зависимости от степени изменений на КТ ОГК не было отмечено ($p=0,069$) (табл. 6).

Таблица 6 – Уровни белка P53 (пг/мл) основной группе в зависимости от степени изменений на КТ ОГК в основной группе

Степень изменений на КТ ОГК	n	Me	Q ₁ -Q ₃	p
КТ ₂	10	89,3	80,2-97,3	0,069
КТ ₃	44	91,4	81,0-125,7	
КТ ₄	13	128,3	99,3-135,6	

Уровень белка P53 у пациентов с КТ₂ составил 89,3 [80,2-97,3] пг/мл, с КТ₃ – 91,4 [81,0-125,7] пг/мл и с КТ₄ – 128,3 [99,3-135,6] пг/мл.

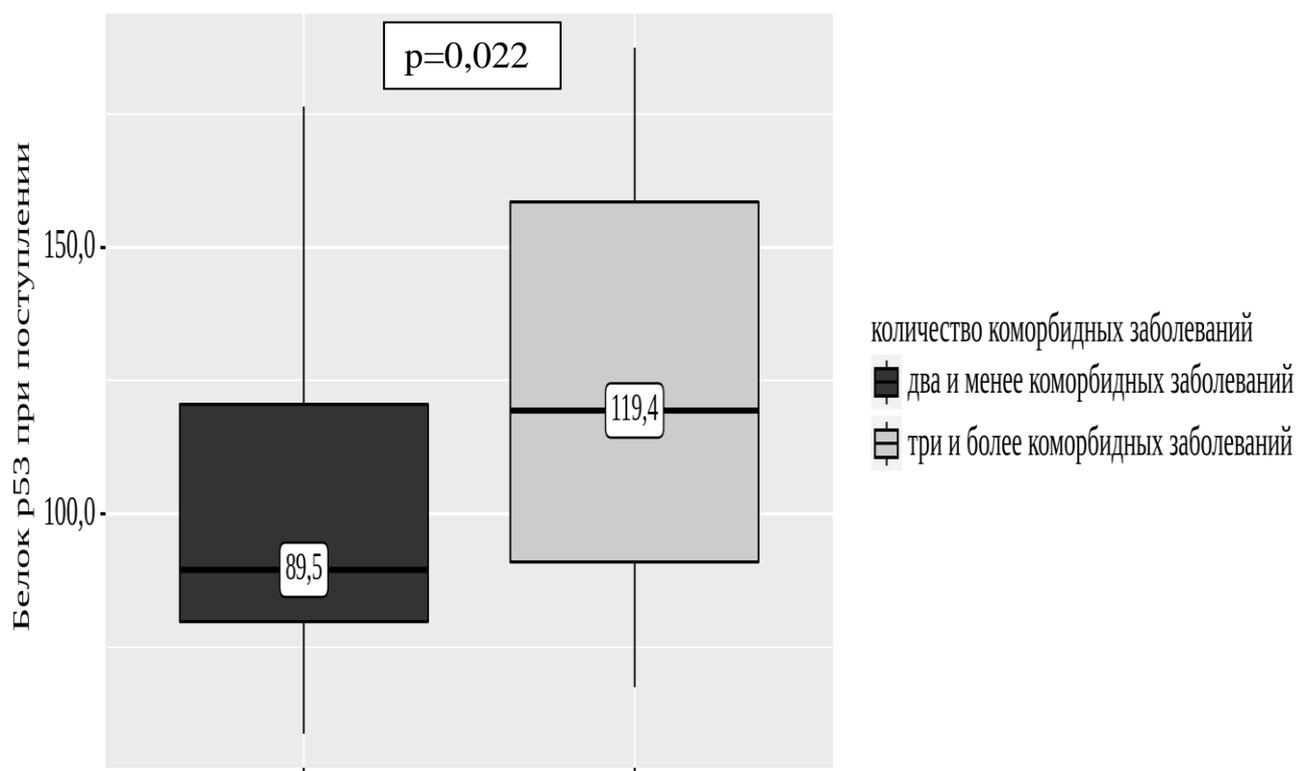


Рисунок 13 – Уровень белка P53 (пг/мл) у пациентов основной группы в зависимости от количества коморбидных заболеваний

Далее в основной группе был проведен анализ уровня белка P53 в зависимости от количества коморбидных заболеваний (рис. 13).

При проведении сравнения уровня белка P53 в зависимости от количества коморбидных заболеваний между пациентами с двумя и менее и с тремя и более

коморбидными заболеваниями были выявлены статистически значимые различия ($p=0,022$).

У пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями уровень белка P53 составил 119,4 [91,0-158,4] пг/мл, что было статистически значимо выше, чем у пациентов с двумя и менее коморбидными заболеваниями, где уровень белка P53 составил 89,5 [79,8-120,5] пг/мл (рис. 14).

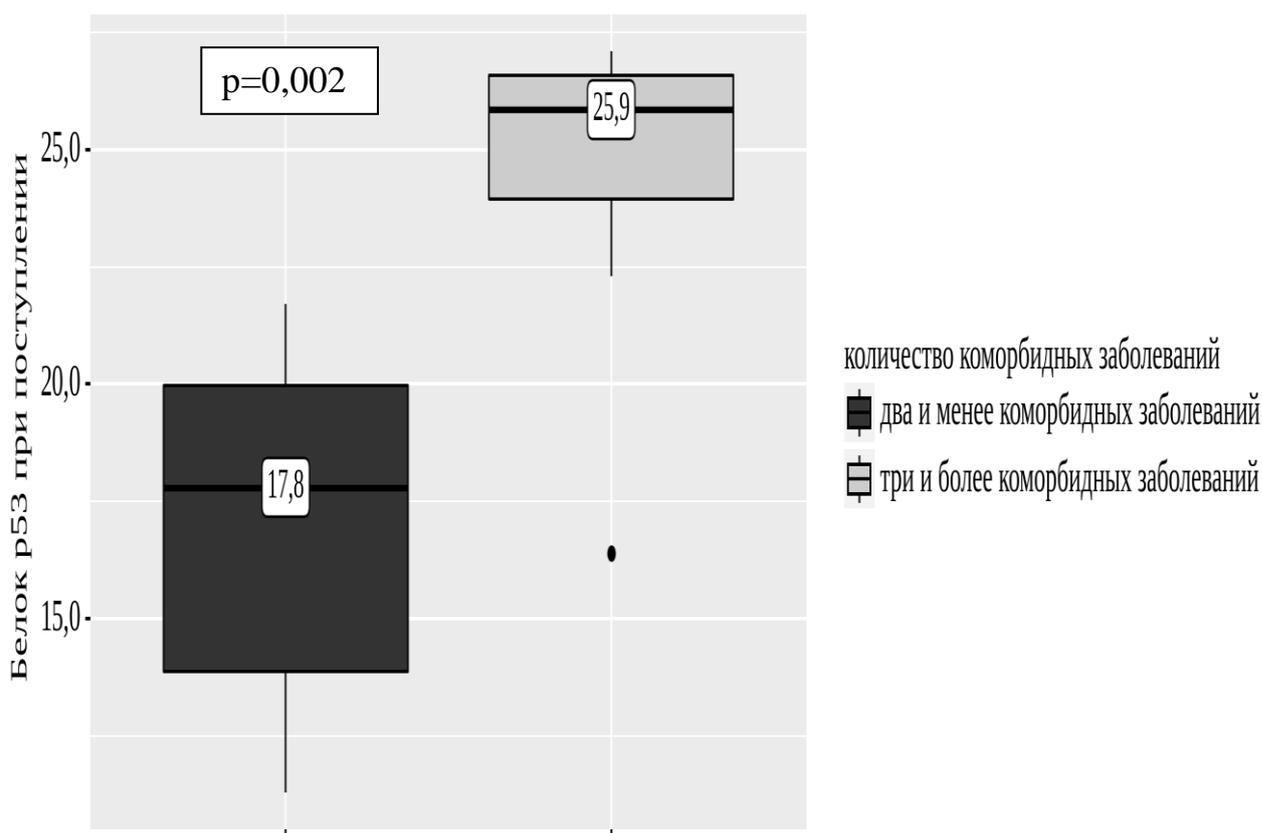


Рисунок 14 – Уровень белка P53 (пг/мл) у пациентов группы сравнения в зависимости от количества коморбидных заболеваний при поступлении в стационар

При проведении сравнения уровня белка P53 в зависимости от количества коморбидных заболеваний в группе сравнения между пациентами с двумя и менее и с тремя и более коморбидными заболеваниями были выявлены статистически значимые различия ($p=0,002$).

У пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями уровень белка P53 составил 25,9 [23,9-26,6] пг/мл, что было статистически значимо выше, чем у

пациентов с двумя и менее коморбидными заболеваниями, где уровень белка P53 составил 17,8 [13,9-20,0] пг/мл.

3.2. Уровень белка BCL-2 в зависимости от ряда клинико-инструментальных данных исследования у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при поступлении в стационар

Анализ уровней белка BCL-2 в изучаемых группах показал наличие статистически значимых различий. Уровень белка BCL-2 в основной группе составил 66,7 [56,1-79,7] МЕ/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$), где уровень белка BCL-2 составил 27,8 [22,6-32,5] МЕ/мл (рис. 15).

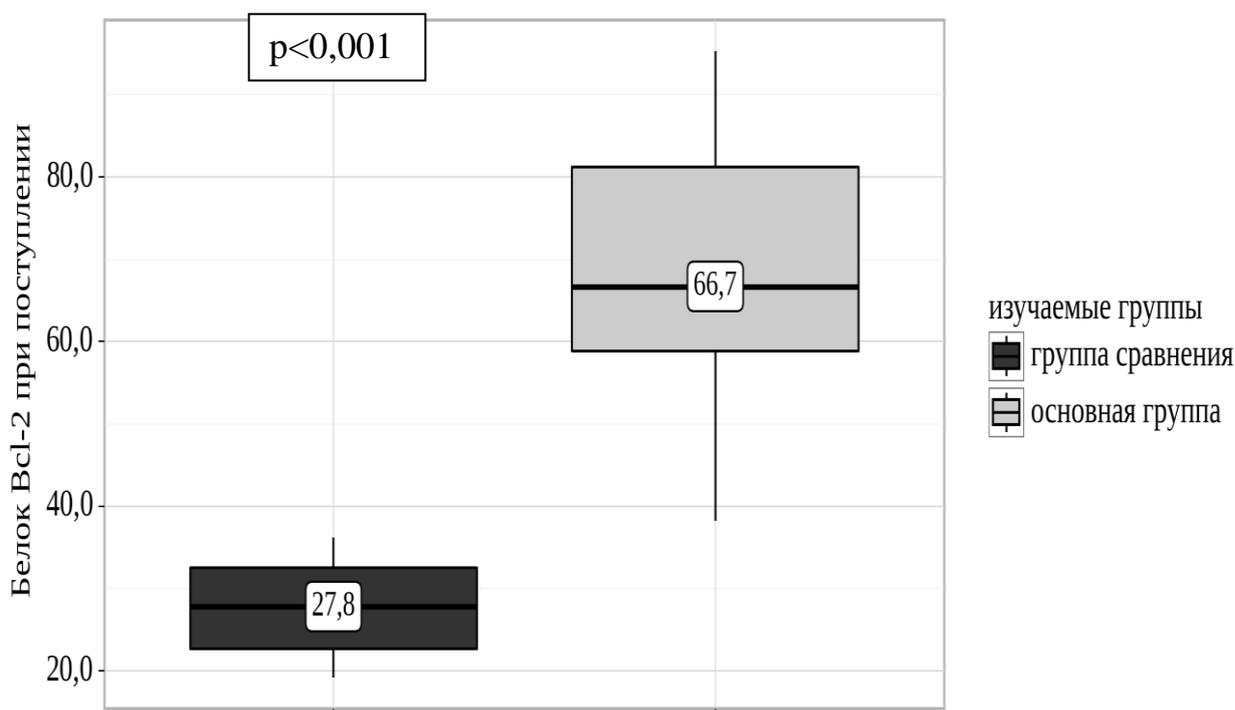


Рисунок 15 – Уровни белка BCL-2 (МЕ/мл) в изучаемых группах

При анализе уровней белка BCL-2 в изучаемых группах в зависимости от пола обследуемых пациентов были получены следующие данные: в основной

группе уровень белка BCL-2 был выше у лиц женского пола по сравнению с лицами мужского пола и составил 71,3 [59,1-82,1] МЕ/мл против 61,0 [51,5-77,8] МЕ/мл.

Различия уровней белка BCL-2 у лиц мужского и женского пола в основной группе не было выявлено статистически значимых различий ($p=0,085$) (табл. 5).

Таблица 5 – Уровни белка BCL-2 (МЕ/мл) в изучаемых группах в зависимости от пола

Основная группа, n=62				
Пол обследуемых	N	Me	Q ₁ -Q ₃	p
Женский	41	71,3	59,1-82,1	0,085
Мужской	26	61,0	51,5-77,8	
Группа сравнения, n=21				
Женский	13	30,1	23,4-32,4	0,321
Мужской	7	23,3	20,7-30,2	

В группе сравнения также уровень белка BCL-2 был выше у лиц женского пола по сравнению с лицами мужского пола и составил 30,1 [23,4-32,4] МЕ/мл против 23,3 [20,7-30,2] МЕ/мл.

При этом анализ уровней белка BCL-2 в группе сравнения среди лиц женского и мужского пола не показали статистически значимых различий ($p=0,321$).

В таблицах 6 и 7 представлены результаты проведенного анализа уровня белка BCL-2 в зависимости от степени ДН и степени изменений на КТ ОГК.

Анализ уровня белка BCL-2 в зависимости от степени ДН показал наличие статистически значимых различий ($p<0,001$).

Самое высокое значение медианы уровня белка BCL-2 было выявлено среди пациентов с ДН III и составило 89,7 [88,5-91,4] МЕ/мл, что было статистически значимо выше, чем у пациентов с ДН II, у которых уровень белка BCL-2 составил

76,1 [68,7-80,8] МЕ/мл. У пациентов с ДН II выявленный уровень белка BCL-2 был статистически значимо выше, чем у пациентов с ДН I у которых уровень белка BCL-2 составил 57,0 [48,7-61,5] МЕ/мл.

Таблица 6 – Уровни BCL-2 (МЕ/мл) у пациентов основной группы в зависимости от степени ДН

Степень ДН	n	Me	Q ₁ -Q ₃	p
ДН I	28	57,0	48,7-61,5	< 0,001* ДН II – ДН I <0,001** ДН III – ДН I <0,001** ДН III – ДН II =0,007**
ДН II	31	76,1	68,7-80,8	
ДН III	8	89,7	88,5-91,4	

*Примечание: * – различия показателей статистически значимы; ** – различия статистически значимы по данным апостериорного сравнения.*

Апостериорное сравнение показал наличие статистически значимых различий между пациентами с ДН II и ДН I ($p < 0,001$), с ДН III и ДН I ($p < 0,001$), а также между пациентами с ДН III и ДН II ($p = 0,007$).

Таблица 7 – Уровни BCL-2 (МЕ/мл) у пациентов основной группы в зависимости от степени изменений на КТ ОГК

Степень изменений на КТ ОГК	N	Me	Q ₁ -Q ₃	p
КТ ₂	10	58,4	52,5-62,5	0,072
КТ ₃	44	68,7	59,0-79,6	
КТ ₄	13	78,3	55,8-86,3	

По результатам анализа уровня белка BCL-2 в зависимости от степени изменений на КТ ОГК, было установлено, что у пациентов с большей степенью поражения легких уровень белка BCL-2 был выше, чем у пациентов с меньшей сте-

пенью поражения легких. Проведенный анализ не показал наличия статистически значимых различий ($p=0,072$).

Так, уровень белка BCL-2 у пациентов с КТ₂ составил 58,4 [52,5-62,5] МЕ/мл, с КТ₃ 68,7 [59,0-79,6] МЕ/мл и с КТ₄ 78,3 [55,8-86,3] МЕ/мл.

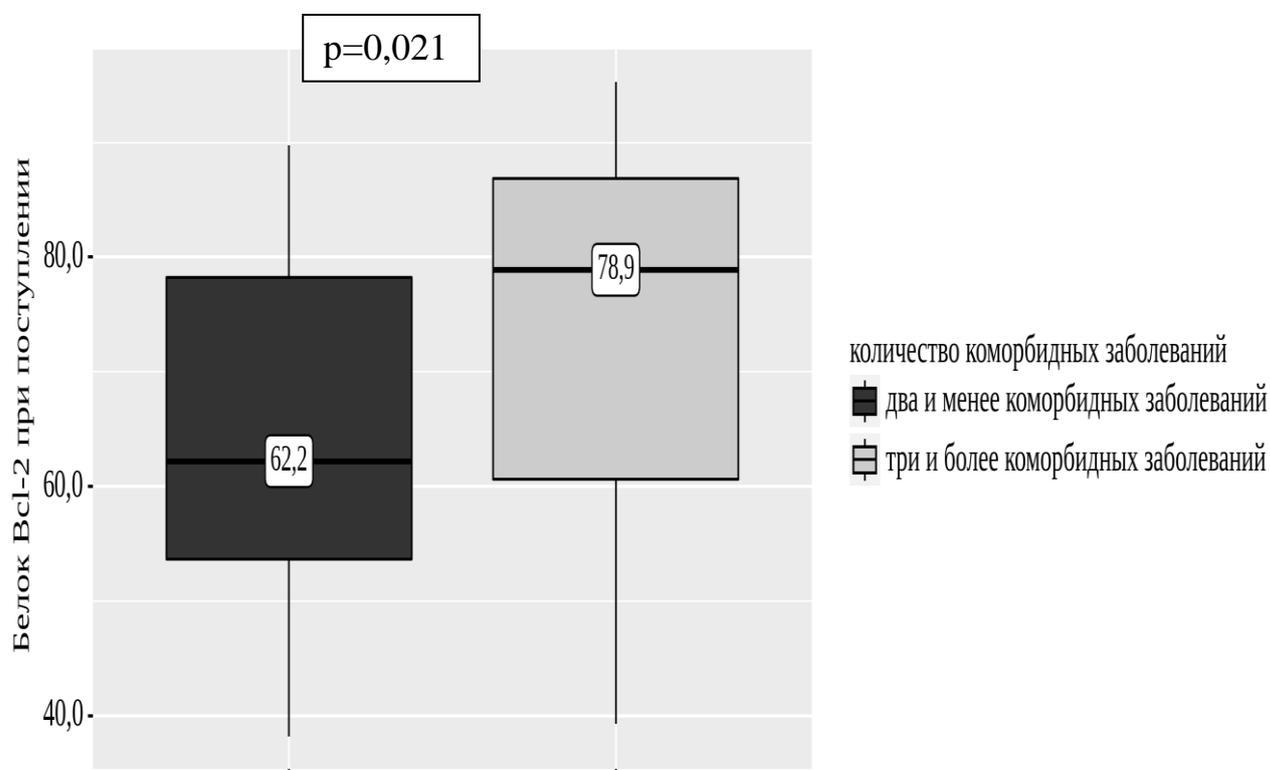


Рисунок 16 – Уровень белка BCL-2 (МЕ/мл) у пациентов основной группы в зависимости от количества коморбидных заболеваний

При проведении сравнения уровня белка BCL-2 у пациентов основной группы в зависимости от количества коморбидной патологии между пациентами с двумя и менее и с тремя и более коморбидными заболеваниями были выявлены статистически значимые различия ($p=0,021$) (рис. 16).

При проведении анализа уровня белка BCL-2 у пациентов группы сравнения в зависимости от количества коморбидной патологии в группе сравнения между пациентами с двумя и менее и с тремя и более коморбидными заболеваниями были выявлены статистически значимые различия ($p=0,031$) (рис. 17).

У пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями уровень BCL-2 составил 78,9 [60,6-86,8] МЕ/мл, что статистически значимо выше, чем у пациентов с двумя и менее коморбидными заболеваниями, где уровень белка BCL-2 составил 62,2 [53,6-78,2] МЕ/мл.

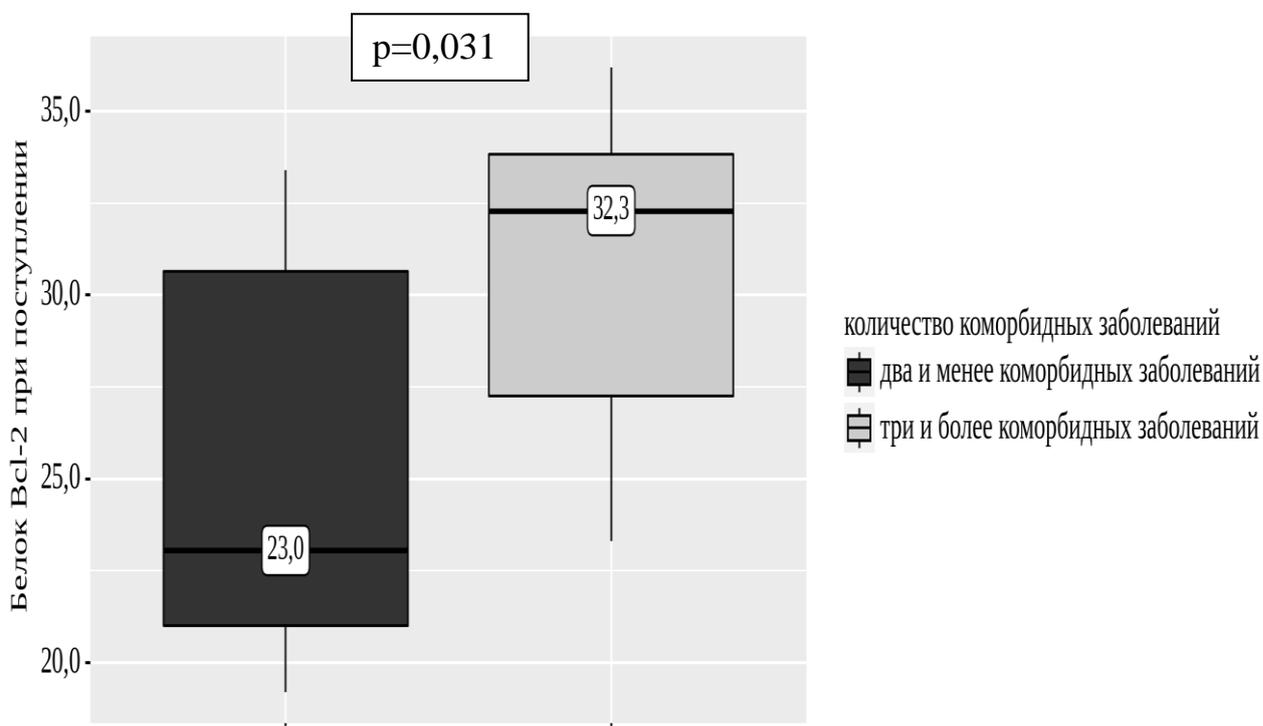


Рисунок 17 – Уровень белка BCL-2 (МЕ/мл) у пациентов группы сравнения в зависимости от количества коморбидных заболеваний

У пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями уровень BCL-2 составил 32,3 [27,2-33,8] МЕ/мл, что статистически значимо выше, чем у пациентов с двумя и менее коморбидными заболеваниями, где уровень белка BCL-2 составил 23,0 [21,0-30,6] МЕ/мл.

ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЕЙ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА P53 И BCL-2 С УРОВНЯМИ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ (С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК, ПРОКАЛЬЦИТОНИН) И УРОВНЕМ САТУРАЦИИ (SpO_2) У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2, ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР

Проведенный корреляционный анализ показал наличие статистически значимых взаимосвязей уровня белка P53 с уровнями СРБ, прокальцитонина и сатурации у пациентов в основной группе разного направления и тесноты связи по шкале Чеддока. Были получены корреляционные зависимости уровня белка P53:

- с уровнем СРБ взаимосвязь была прямой, заметной тесноты по шкале Чеддока (рис. 18);

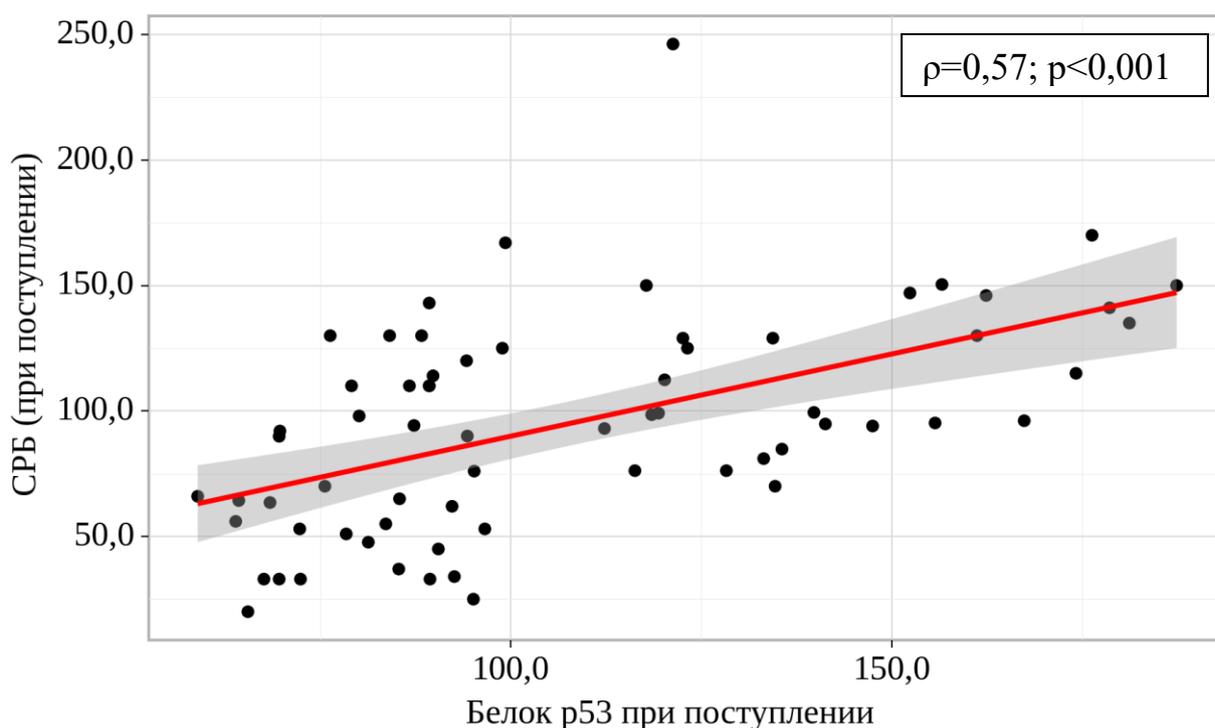


Рисунок 18 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня СРБ от уровня белка P53 при поступлении в стационар

- с уровнем прокальцитонина взаимосвязь прямой, заметной тесноты по шкале Чеддока (рис. 19);

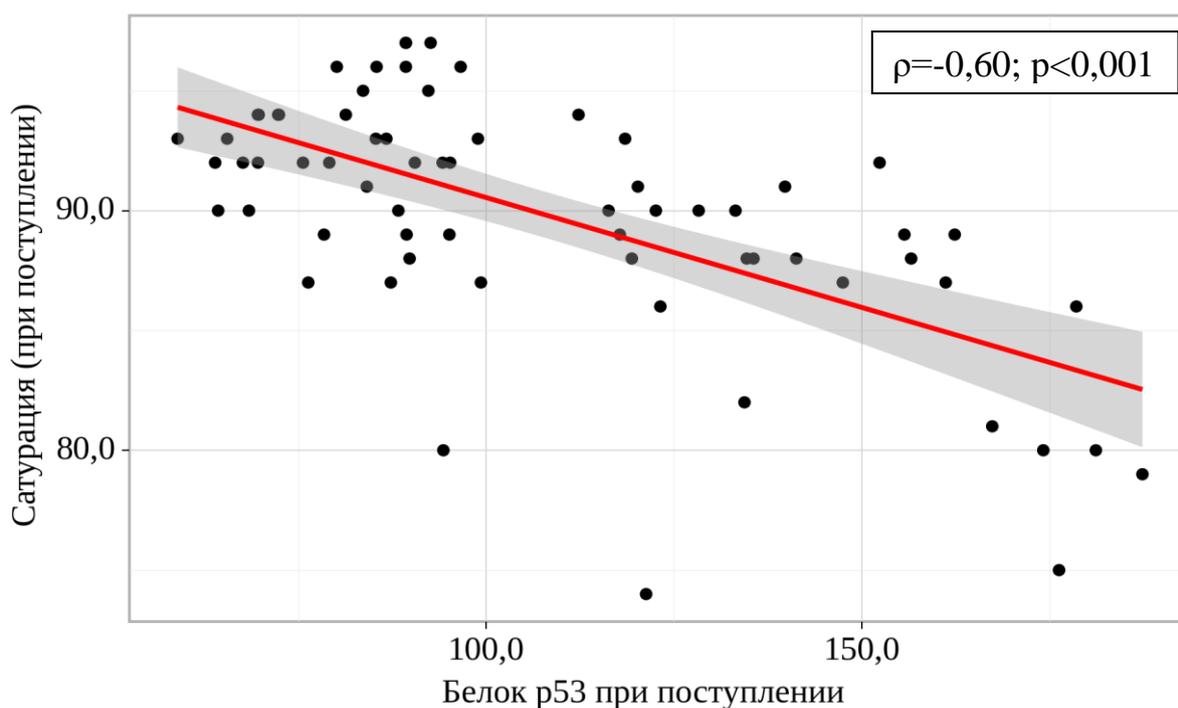


Рисунок 19 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня сатурация от уровня белка Р53 при поступлении в стационар

- с уровнем сатурации взаимосвязь была обратной, умеренной тесноты по шкале Чеддока (рис. 20).

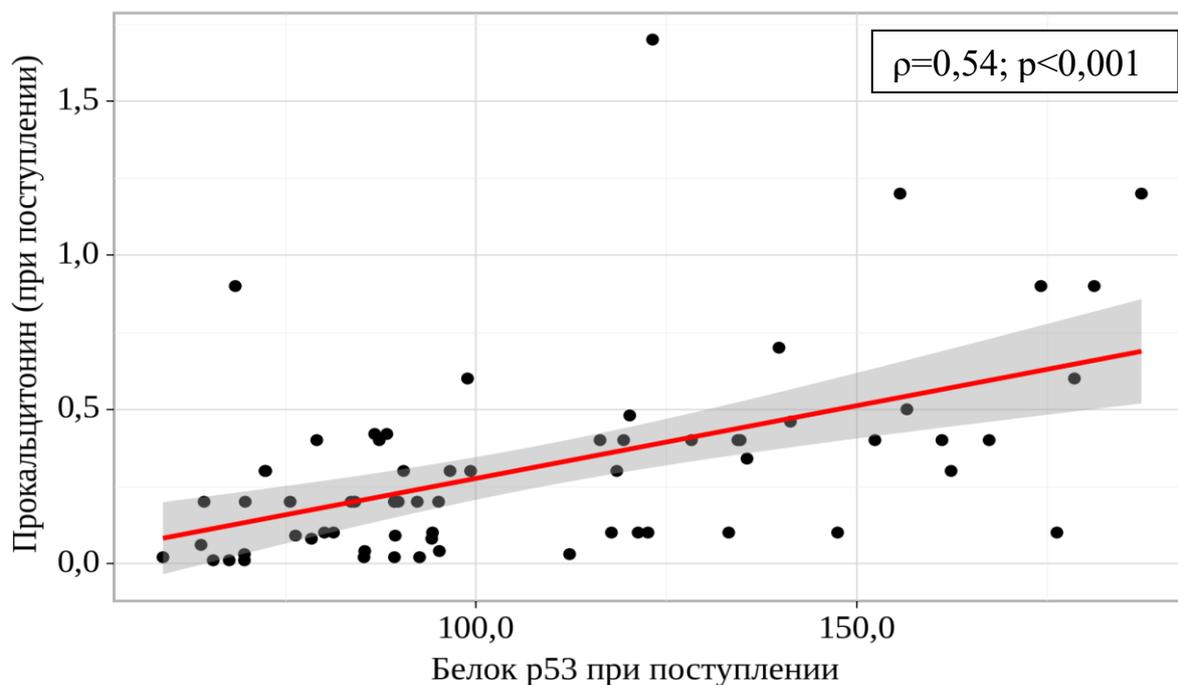


Рисунок 20 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня прокальцитонина от уровня белка Р53 при поступлении в стационар

Проведенный корреляционный анализ показал наличие статистически значимых взаимосвязей уровня белка BCL-2 с уровнями СРБ, прокальцитонина и сатурации у пациентов в основной группе разного направления и тесноты связи по шкале Чеддока.

Были получены следующие корреляционные зависимости уровня белка BCL-2:

- с уровнем СРБ взаимосвязь была прямой, заметной тесноты по шкале Чеддока (рис. 21);
- с уровнем прокальцитонина взаимосвязь прямой, умеренной тесноты по шкале Чеддока (рис. 22);
- с уровнем сатурации взаимосвязь была обратной, заметной тесноты по шкале Чеддока (рис. 23).

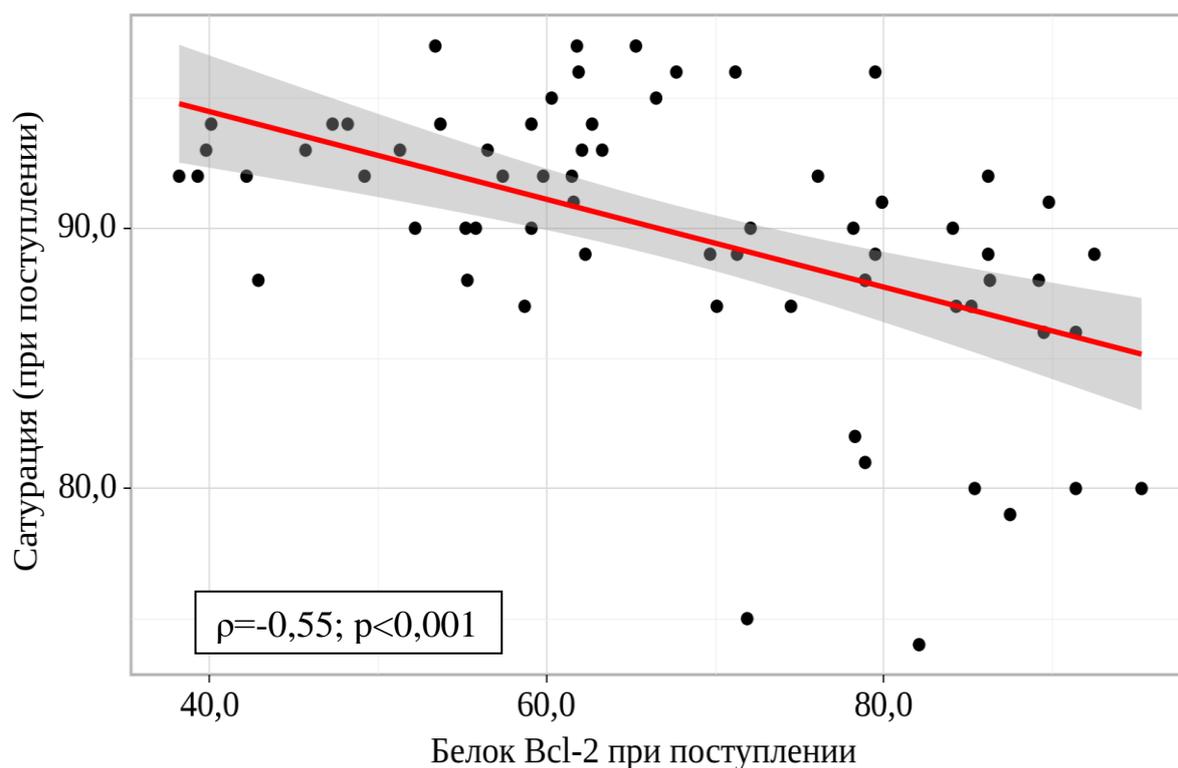


Рисунок 21 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня сатурация от уровня белка BCL-2 при поступлении в стационар

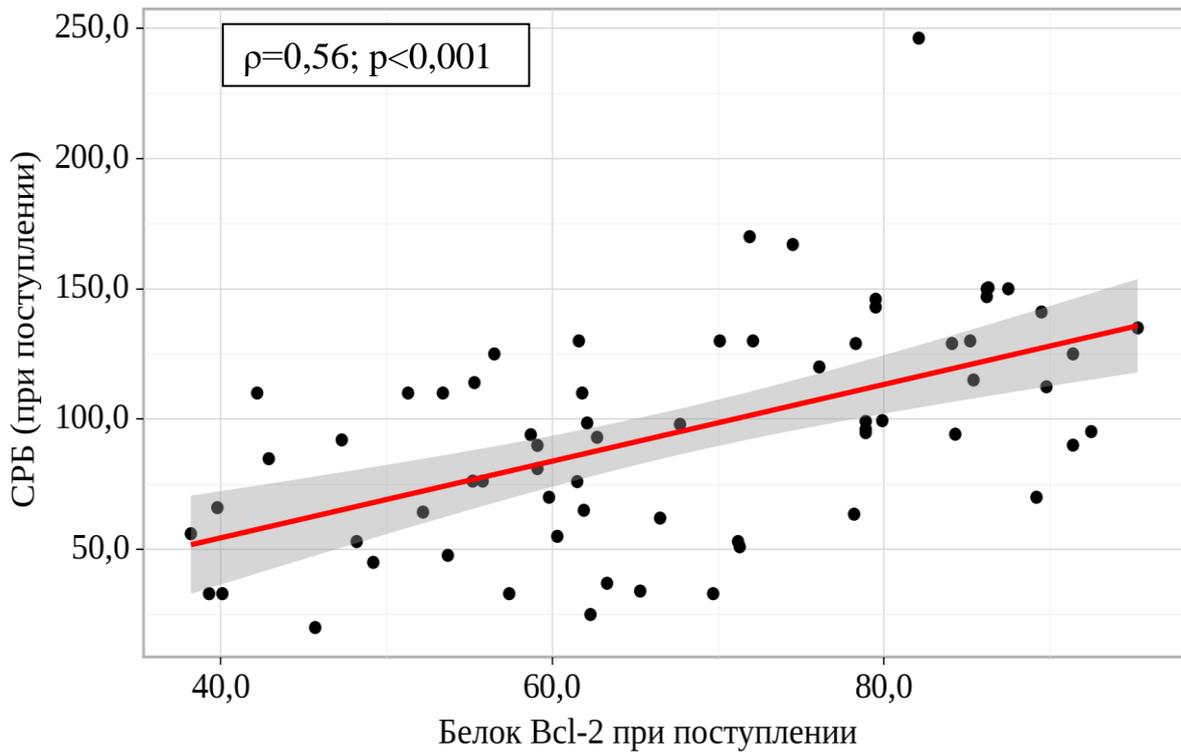


Рисунок 22 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня СРБ от уровня белка BCL-2 при поступлении в стационар

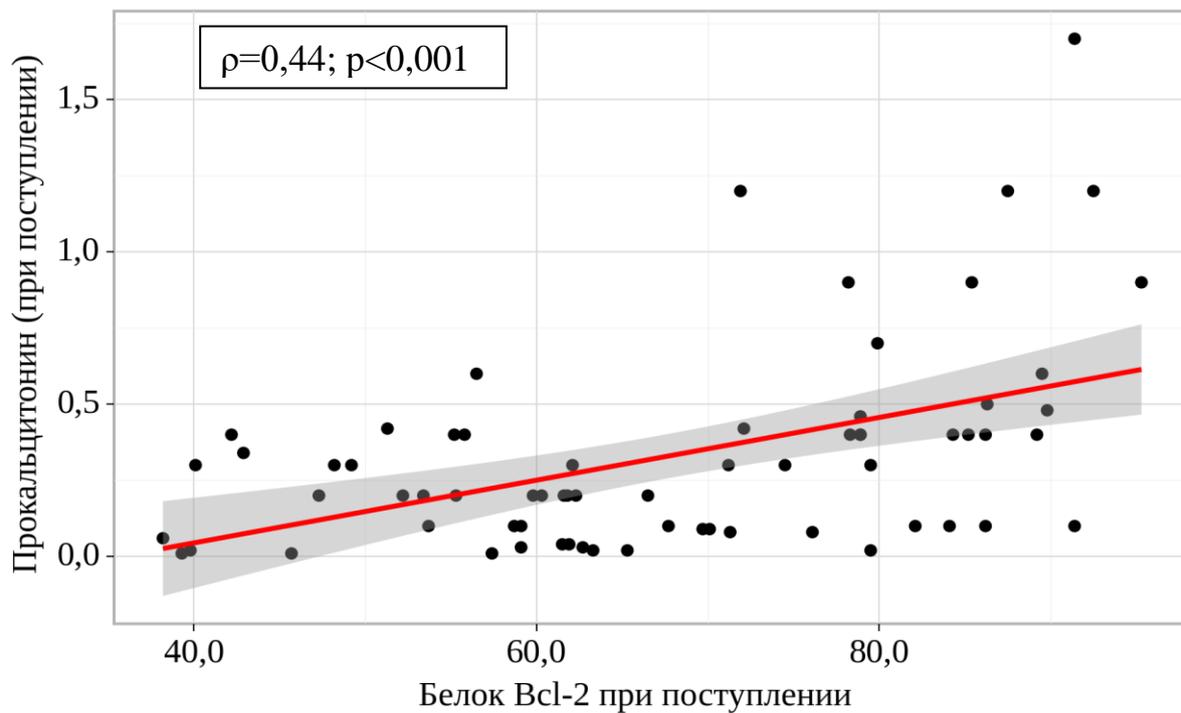


Рисунок 23 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня прокальцитонина от уровня белка BCL-2 при поступлении в стационар

При этом сила взаимосвязей была больше между уровнем белка P53 и уровнями СРБ, прокальцитонина и сатурации, чем между уровнем белка BCL-2 и уровнями СРБ, прокальцитонина и сатурации.

Также был проведен анализ наличия и силы взаимосвязей между уровнем белка P53 и BCL-2 (рис. 24).

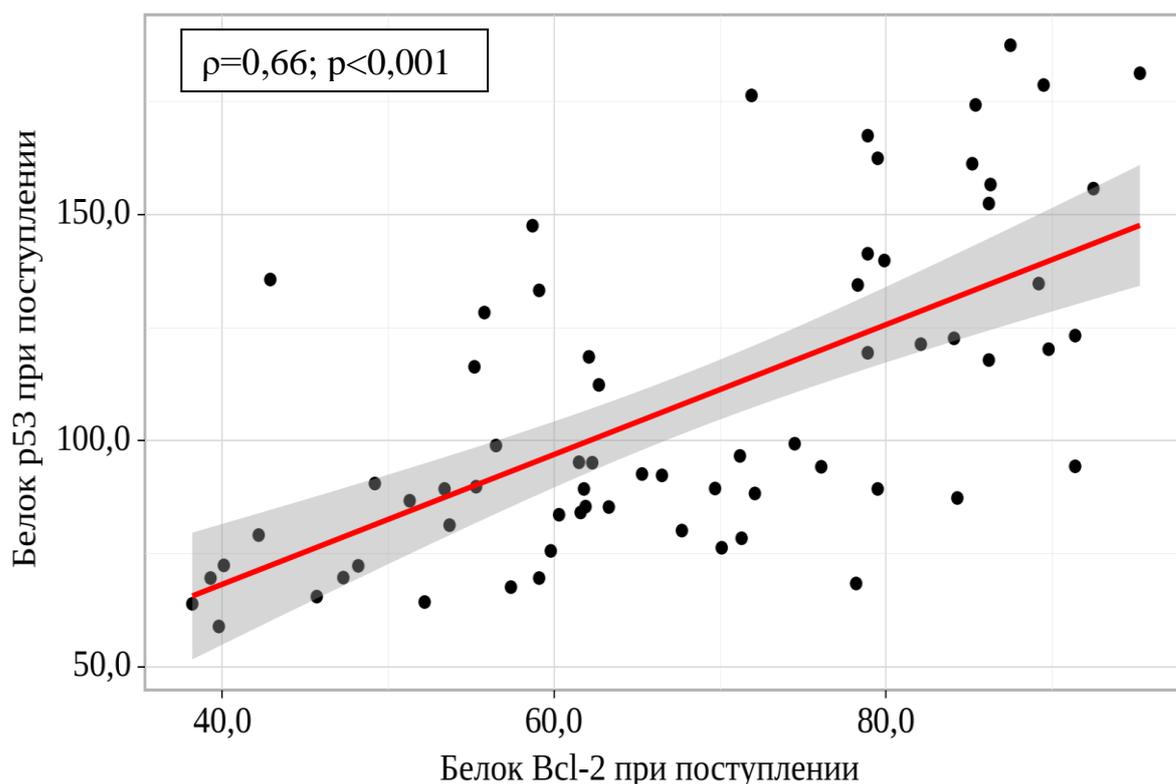


Рисунок 24 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня белка P53 от уровня белка BCL-2 при поступлении в стационар

При этом, значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ) при проведении корреляционного анализа составило 0,66, теснота связи по шкале Чеддока была заметная, взаимосвязь прямая, статистически значимая ($p<0,001$).

ГЛАВА 5. ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЕЙ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА P53 И BCL-2 У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2, С БЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ В ДИНАМИКЕ

5.1. Клинико-anamнестическая, инструментальная и лабораторная характеристика пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, находившихся на стационарном лечении, в зависимости от исхода заболевания

Из 67 пациентов за время наблюдения у 18 человек (26,9%) был зарегистрирован летальный исход.

Пациенты основной группы в зависимости от исхода заболевания были разделены на две подгруппы: пациенты с благоприятным исходом, которые были выписаны из инфекционного госпиталя (n=49), и пациенты, у которых был зарегистрирован неблагоприятный (летальный) исход (n=18).

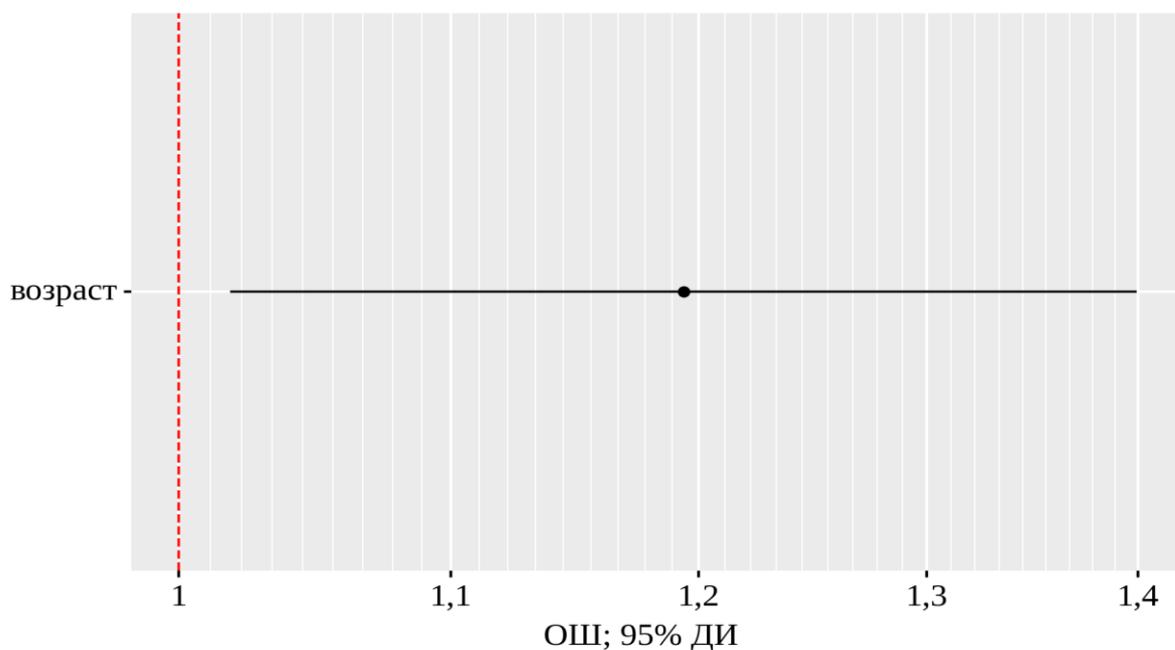


Рисунок 25 – Оценки отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ДИ) для изучаемого предиктора – возраст от исхода заболевания

Возраст пациентов с благоприятным исходом подгруппе пациентов составил 62 [60-65] лет против 67 [66-69] лет у пациентов с летальным исходом. Различия были статистически значимы ($p < 0,001$).

При увеличении возраста в обследуемой когорте на 1 год шансы неблагоприятного исхода увеличивались в 1,2 раза (95% ДИ 1,018-1,399, $p = 0,030$) (рис. 25)

Клинико-инструментальная характеристика пациентов в зависимости от подгруппы представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристика обследуемых пациентов в зависимости от исхода заболевания

Показатель	Пациенты с благоприятным исходом, n=49	Пациенты с неблагоприятным исходом, n=18	p
Пол			
мужской, n	16 (32,65%)	10 (55,56%)	0,088
женский, n	33 (67,35%)	8 (44,44%)	
Длительность госпитализации, койко-дней	20 [14-24]	9 [3-14]	<0,001*
Продолжительность заболеваемости, дней	27 [21-33]	12 [7-18]	<0,001*
ИМТ	29,0 [26,4-32,0]	31,0 [24,7-36,5]	0,424
ДАД, мм рт. ст.	70 [65-90]	90 [79-95]	0,031*
САД, мм рт. ст.	130 [110-140]	148 [136-150]	0,011*
ЧСС, в минуту	75 [70-80]	85 [72-95]	0,024*
ЧДД, в минуту	20 [18-23]	24 [20-30]	0,035*

Примечание: * – различия статистически значимы.

Процент лиц женского пола среди пациентов с благоприятным исходом подгруппе составил 67,35% против 32,65% лиц мужского пола. Среди пациентов с летальным исходом процент лиц женского пола составил 44,44% против 55,56% лиц мужского пола. Статистически значимых различий в соотношении лиц мужского и женского пола в сопоставляемых подгруппах выявлено не было ($p=0,088$).

Длительность госпитализации среди пациентов с благоприятным исходом подгруппе составила 20 [14-24] дней против 9 [3-11] дней среди пациентов с летальным исходом. Различия были статистически значимы ($p<0,001$).

Продолжительность заболеваемости среди пациентов с благоприятным исходом составила 27 [21-33] дней против 10 [6-18] дней среди пациентов с летальным исходом. Различия также были статистически значимы ($p<0,001$).

Значение ИМТ массы тела среди пациентов с благоприятным исходом составило 29,0 [26,4-32,0] против 31,0 [24,7-36,5] среди пациентов с летальным исходом. Различия показателя ИМТ в анализируемых подгруппах были статистически незначимы ($p=0,208$).

Значения ДАД и САД среди пациентов с благоприятным исходом составили 70 [65-90] мм рт. ст. и 130 [110-140] мм рт. ст. соответственно против 90 [79-95] мм рт. ст. и 148 [136-150] мм рт. ст. соответственно среди пациентов с летальным исходом. Различия были статистически значимы ($p=0,031$, $p=0,011$).

Среди обследуемых пациентов ДН I среди пациентов с благоприятным исходом была у 26 чел. (53,06%) против 2 чел. (11,11%) среди пациентов с летальным исходом, ДН II среди пациентов с благоприятным исходом была у 21 чел. (42,86%) против 10 чел. (55,56%) среди пациентов с неблагоприятным исходом, ДН III среди пациентов с благоприятным исходом была у 2 чел. (4,08%) против 5 чел. (33,33%) среди пациентов с неблагоприятным исходом. Анализ распределения пациентов в зависимости от степени ДН показал наличие статистически значимых различий ($p<0,001$) (рис. 26).

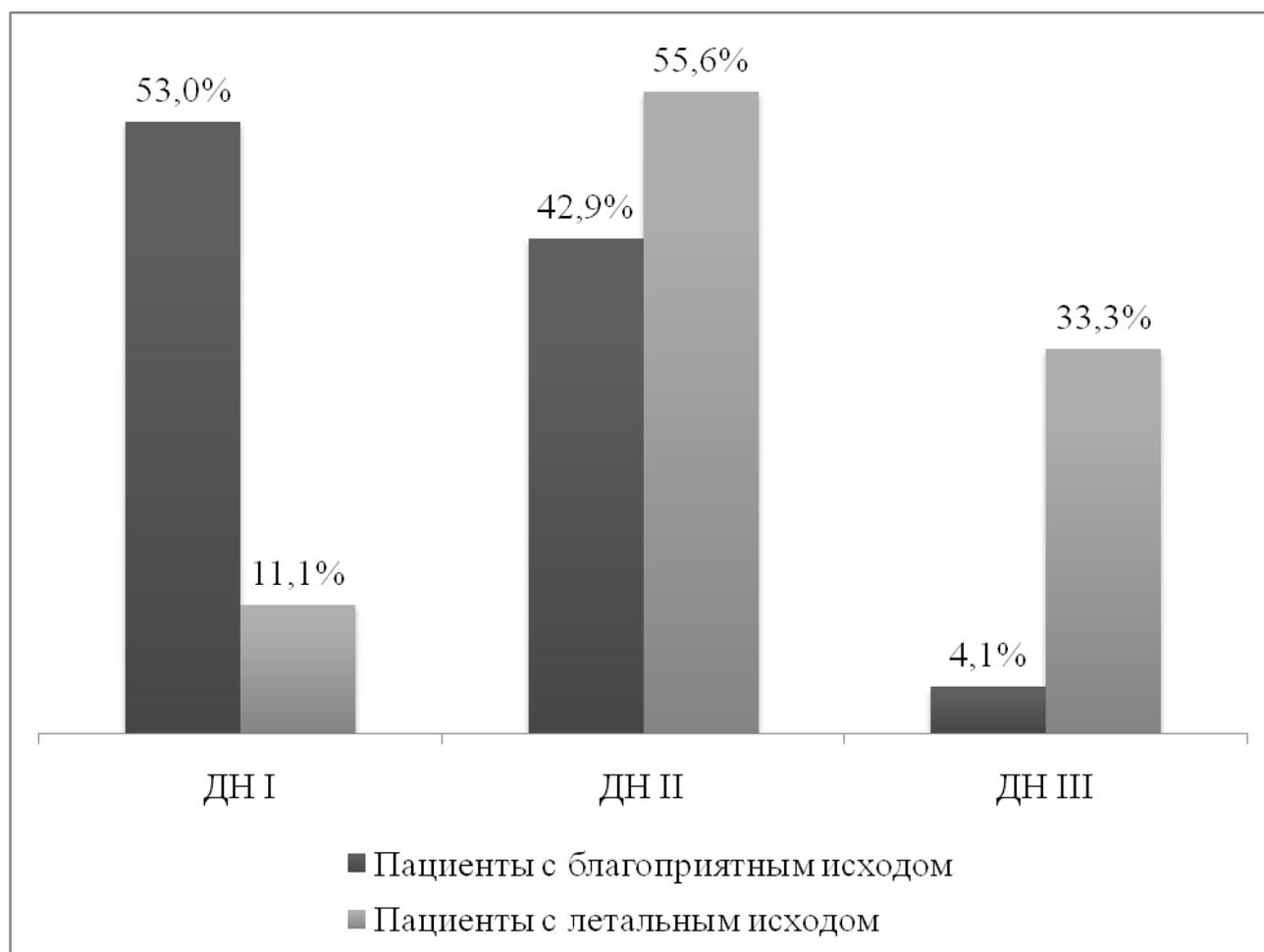


Рисунок 26 – Распределение пациентов с разной степенью ДН в зависимости от исхода заболевания

По данным инструментального обследования пациентов с КТ₂ среди пациентов с благоприятным исходом было 10 чел. (20,4%). При этом среди пациентов с неблагоприятным исходом не было зарегистрировано лиц с КТ₂. С КТ₃ среди пациентов с благоприятным исходом было 35 чел. (71,43%) против 9 чел. (52,94%) среди пациентов с неблагоприятным исходом. С КТ₄ среди пациентов с благоприятным исходом было 4 чел. (8,16%) против 8 чел. (47,06%) среди пациентов с неблагоприятным исходом.

Анализ распределения пациентов в зависимости от степени изменений на КТ ОГК показал наличие статистически значимых различий ($p < 0,001$) (рис. 27).

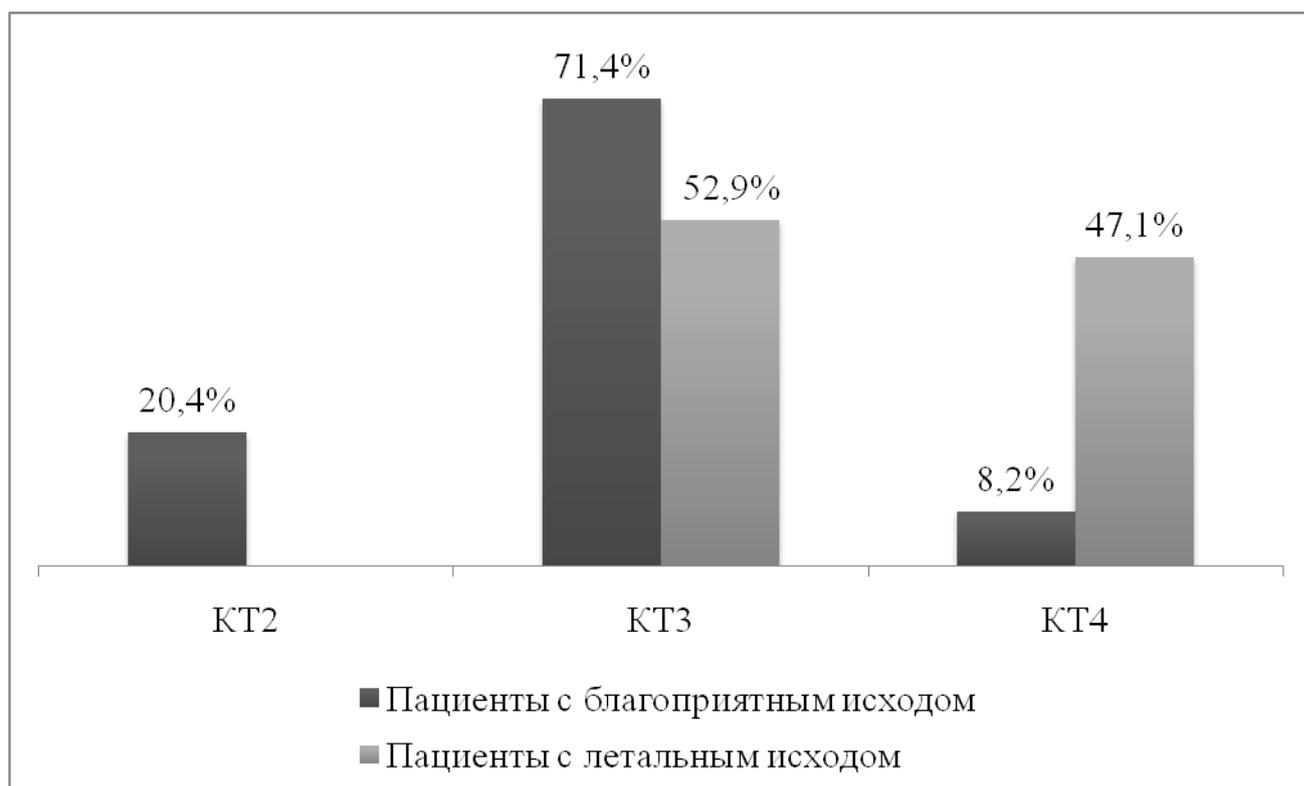


Рисунок 27 – Распределение пациентов с разной степенью ДН в зависимости от исхода заболевания

Значение процента поражения легких по данным КТ ОГК среди пациентов с благоприятным исходом составил 60 [50-70] против 68 [51-84] среди пациентов с неблагоприятным исходом. Различия были статистически значимы ($p=0,041$).

Следующим этапом диссертационного исследования были изучены жалобы у пациентов в зависимости от исхода заболевания. Наличие одышки было зарегистрировано среди пациентов с благоприятным исходом у 12 чел. против 11 чел. среди пациентов с неблагоприятным исходом. Повышение температуры тела при поступлении от 38°C и выше среди пациентов с благоприятным исходом было выявлено у 17 чел. против 12 чел. среди пациентов с неблагоприятным исходом. Кашель среди пациентов с благоприятным исходом наблюдался у 34 чел. против 9 чел. среди пациентов с неблагоприятным исходом. Жалобы на общую слабость среди пациентов с благоприятным исходом предъявляли 22 чел. против 15 чел. среди пациентов с неблагоприятным исходом. Боль в горле среди пациентов с благоприятным исходом отмечали 19 чел. против 10 чел. среди пациентов с не-

благоприятным исходом. На потерю вкуса/обоняния среди пациентов с благоприятным исходом жаловались 10 чел. против 11 чел. среди пациентов с неблагоприятным исходом (рис. 28).

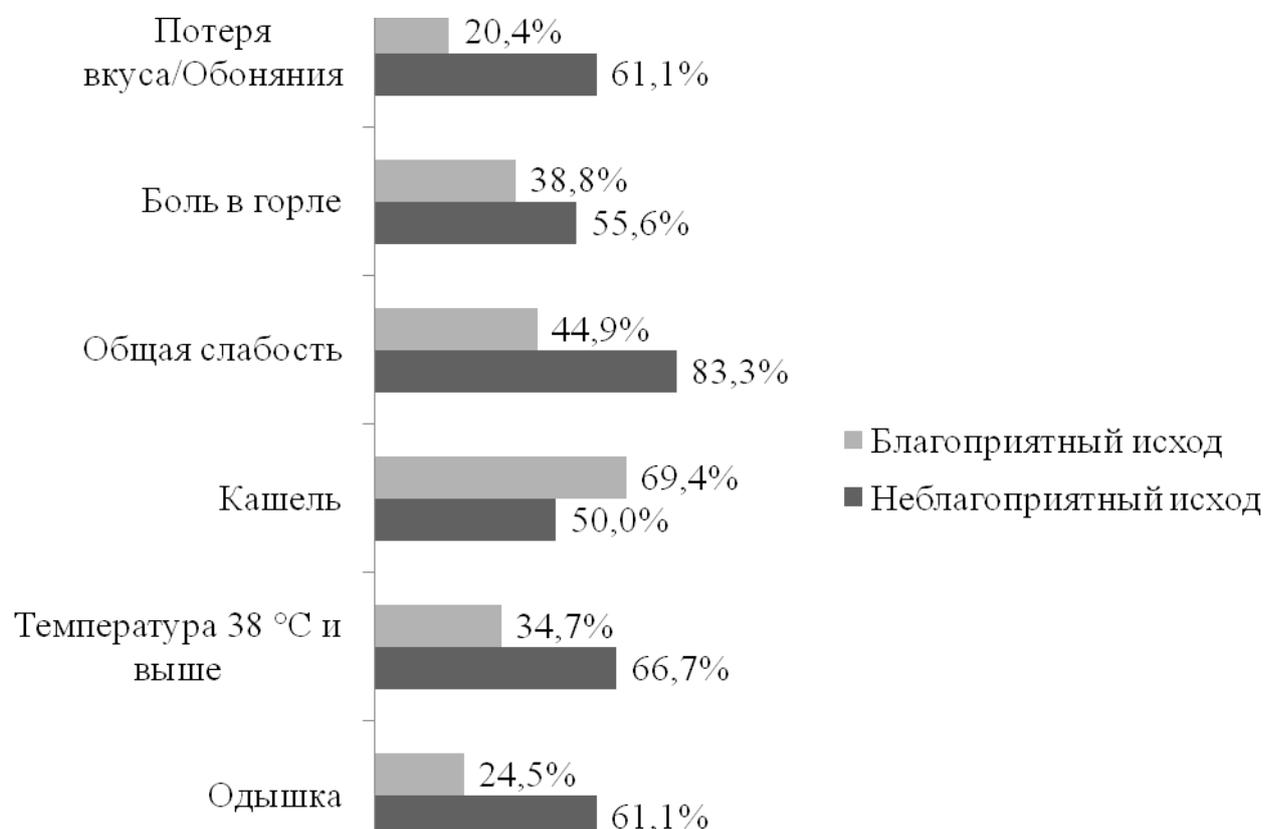


Рисунок 28 – Процентное распределение жалоб пациентов среди пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом

Среди пациентов с неблагоприятным исходом статистически значимо чаще регистрировалось наличие жалоб на одышку ($p=0,005$), температуре тела при поступлении 38°C и выше ($p=0,019$) и общую слабость ($p=0,006$).

Было выявлено наличие статистически значимых различий распределения пациентов в зависимости от количества коморбидной патологии ($p<0,001$).

На рисунке 29 представлено процентное распределение коморбидной патологии среди обследуемых пациентов в зависимости от исхода заболевания.

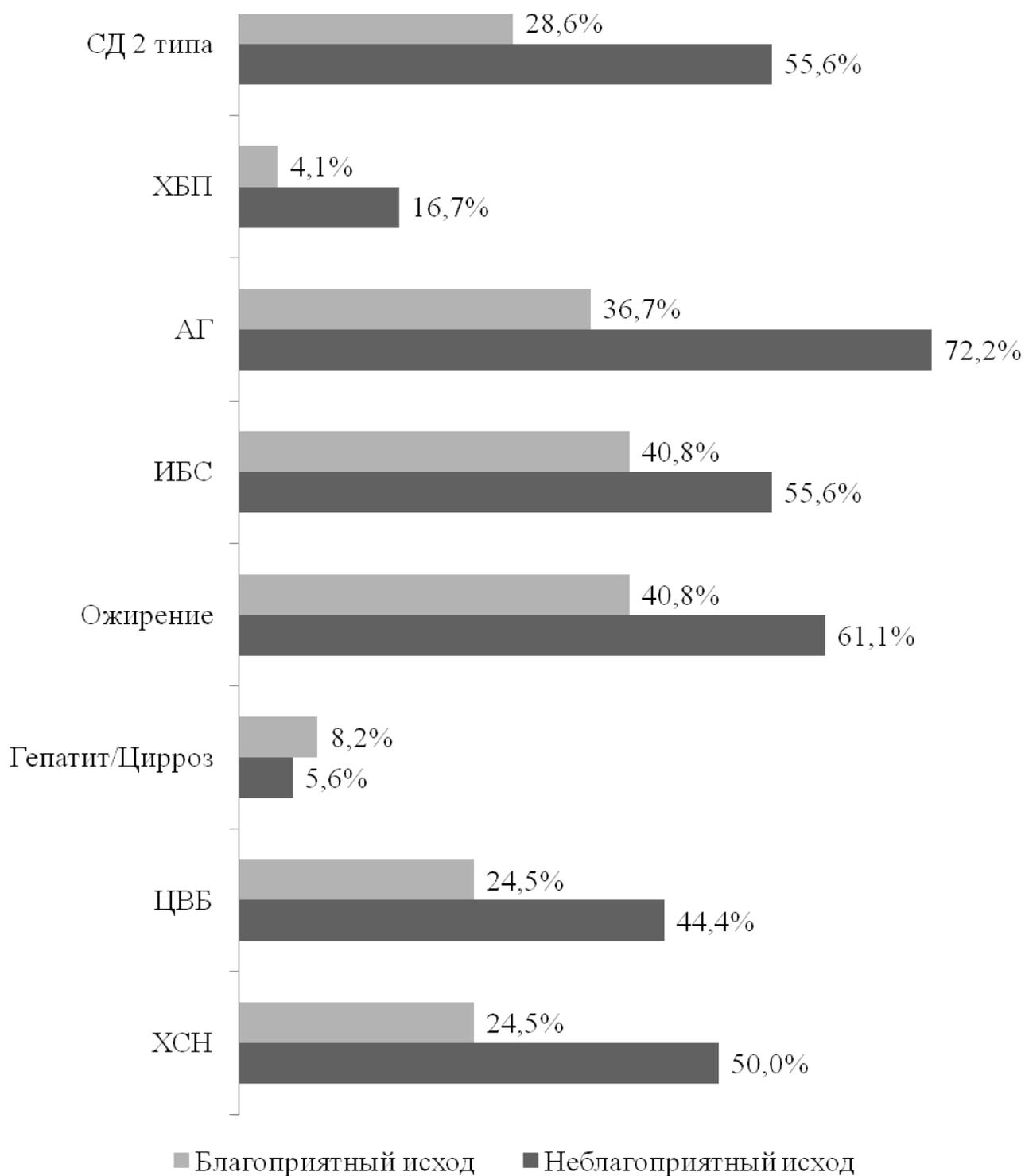


Рисунок 29 – Процентное распределение коморбидной патологии в зависимости от исхода заболевания

Частота встречаемости СД2 типа среди пациентов с благоприятным исходом составила 28,6% (14 чел.) против 55,6% (10 чел.) среди пациентов с неблагоприятным исходом. Частота встречаемости ХБП среди пациентов с благоприятным исходом составила 4,1% (2 чел.) против 16,7% (3 чел.) среди пациентов с летальным исходом. Частота встречаемости АГ среди пациентов с благоприятным исходом составила 36,7% (18 чел.) против 72,2% (13 чел.) среди пациентов с неблагоприятным исходом.

Распространенность ИБС среди пациентов с благоприятным исходом составила 40,8% (20 чел.) против 55,6% (10 чел.) среди пациентов с неблагоприятным исходом, ХСН среди пациентов с благоприятным исходом составила 24,5% (12 чел.) против 50,0% (9 чел.) среди пациентов с неблагоприятным исходом, ожирение среди пациентов с благоприятным исходом составила 40,8% (20 чел.) против 61,1% (11 чел.) среди пациентов с неблагоприятным исходом, гепатит/цирроз среди пациентов с благоприятным исходом составила 8,2% (4 чел.) против 5,6% (1 чел.) среди пациентов с неблагоприятным исходом и ЦВБ среди пациентов с благоприятным исходом составила 24,5% (12 чел.) против 44,4% (8 чел.) среди пациентов с неблагоприятным исходом.

Таким образом, среди пациентов с неблагоприятным исходом статистически значимо чаще регистрировалось наличие СД2 ($p=0,041$), АГ ($p=0,013$), ХСН ($p=0,046$) по сравнению с пациентами с благоприятным исходом.

Наличие двух и менее коморбидных заболеваний среди пациентов с благоприятным исходом было зарегистрировано у 38 чел. (86,4%) против 6 чел. (13,6%) среди пациентов с неблагоприятным исходом.

Наличие трех и более коморбидных заболеваний среди пациентов с благоприятным исходом было зарегистрировано у 11 чел. (47,8%) против 12 чел. (52,2%) у пациентов с неблагоприятным исходом.

5.2. Уровень белка P53 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, с благоприятным исходом в зависимости от степени дыхательной недостаточности, поражения легких по данным компьютерной томографии и количества коморбидных заболеваний

Уровень белка P53 у пациентов основной группы при выписке составил 26,6 [22,4-35,6] пг/мл.

Анализ уровня белка P53 в зависимости от степени ДН показал наличие статистически значимых различий ($p=0,002$) (табл. 9).

Таблица 9 – Уровень белка P53 (пг/мл) в зависимости от степени ДН в основной группе при выписке

Степень ДН	n	Me	Q ₁ -Q ₃	p
ДН 0	16	24,7	20,9-29,7	0,002* ДН II – ДН 0=0,001** ДН II – ДН I =0,007**
ДН I	28	25,1	23,1-34,3	
ДН II	5	54,2	49,5-59,1	

Примечание: * – различия статистически значимы; ** – различия статистически значимы по данным апостериорного сравнения.

Уровень белка P53 у пациентов с ДН II составил 54,2 [49,5-59,1] пг/мл, что было статистически значимо выше ($p=0,001$), чем у пациентов с ДН 0, у которых уровень белка P53 составил 24,7 [20,9-29,7] пг/мл. Уровень белка P53 у пациентов с ДН I составил 25,1 [23,1-34,3] пг/мл, что было статистически значимо ниже ($p=0,007$), чем у пациентов с ДН II.

По результатам анализа уровня белка P53 в зависимости от степени изменений на КТ ОГК, было установлено, что у пациентов с большей степенью поражения легких уровень белка P53 был выше, чем у пациентов с меньшей степенью поражения легких, но без статистически значимых различий ($p=0,540$).

Так, уровень белка P53 у пациентов с КТ₂ составил 32,1 [22,3-41,1] пг/мл, с КТ₁ 24,6 [22,5-34,4] пг/мл и с КТ₀ 24,7 [23,2-28,6] пг/мл (табл. 10).

Таблица 10 – Уровень белка P53 (пг/мл) в зависимости от степени изменений на КТ ОГК в основной группе

Степень изменений на КТ ОГК	n	Me	Q ₁ – Q ₃	p
КТ ₀	3	24,7	23,2 – 28,6	0,540
КТ ₁	25	24,6	22,5 – 34,4	
КТ ₂	21	32,1	22,3 – 41,1	

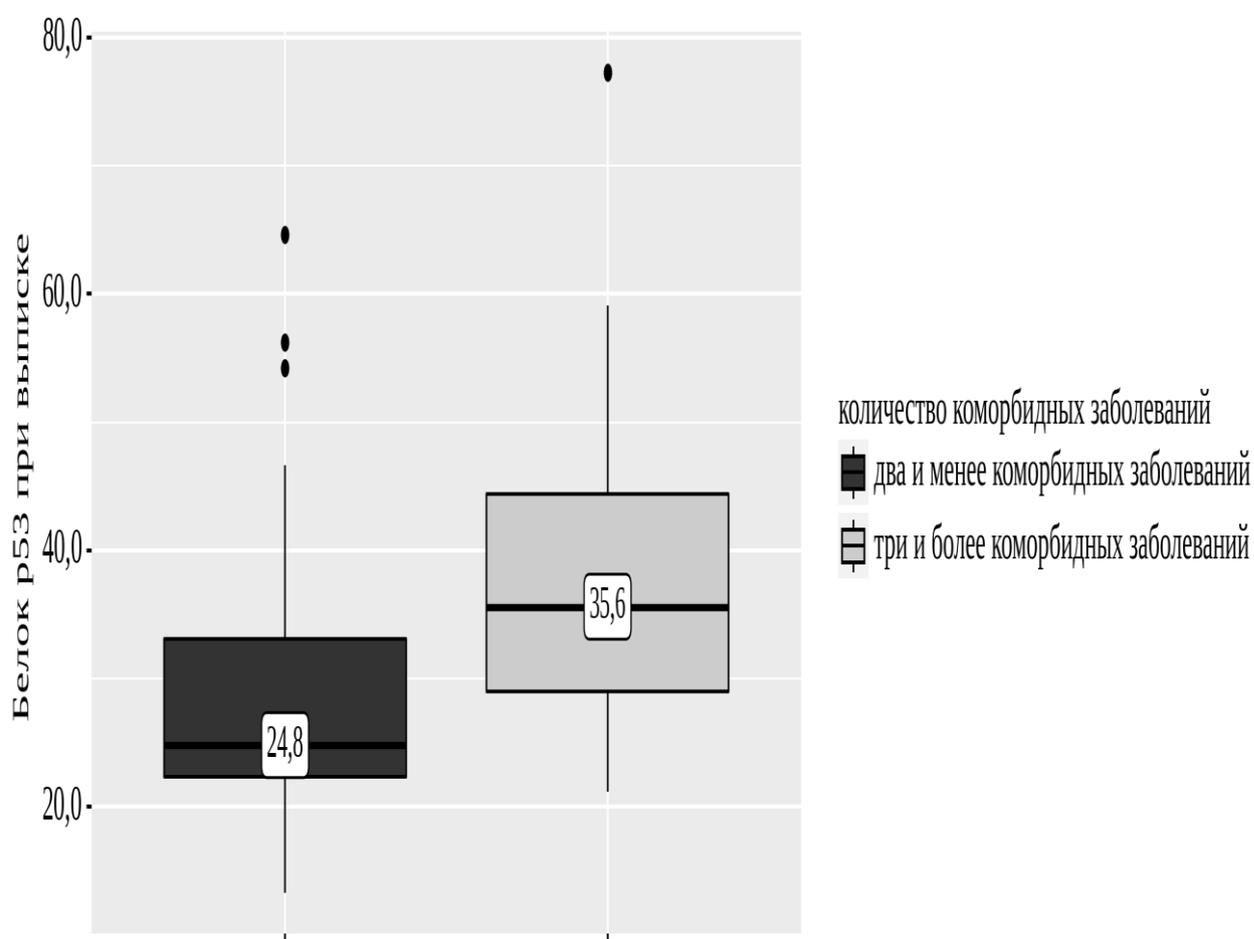


Рисунок 30 – Уровень белка P53 (пг/мл) у пациентов основной группы в зависимости от количества коморбидных заболеваний

При проведении сравнения уровня белка P53 в зависимости от количества коморбидных заболеваний были выявлены статистически значимые различия ($p=0,036$).

У пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями уровень белка P53 составил 35,6 [29,0-44,4] пг/мл, что статистически значимо выше, чем у пациентов с двумя и менее коморбидными заболеваниями, где уровень белка P53 составил 24,8 [22,3-33,1] пг/мл (рис. 30).

5.3. Уровень белка P53 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, в динамике в сравнительном аспекте с пожилыми лицами без вирусной пневмонии

Согласно результатам проведенного анализа динамики уровня белка P53, у пациентов основной группы было выявлено его статистически значимое снижение ($p<0,001$). Уровень белка P53 при поступлении в стационар составил 89,4 [79,1-118,5] пг/мл против 26,6 [22,4-35,6] пг/мл при выписке (рис. 31).

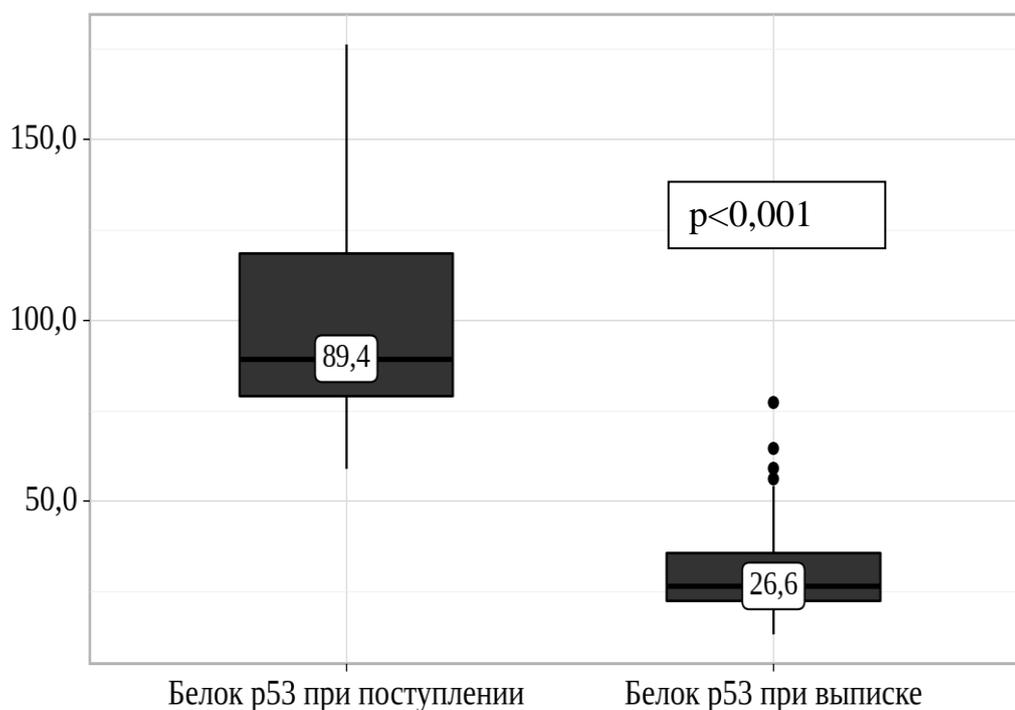


Рисунок 31 – Уровни белка P53 (пг/мл) у пациентов основной группы в динамике

Снижение уровня белка P53 у пациентов основной группы при выписке было зарегистрировано у 100% пациентов.

У 57,1% (28 чел.) пациентов основной группы значение уровня белка P53 было выше, чем в группе сравнения, где уровень белка P53 составил 20,2 [16,1-24,8] пг/мл.

У 42,9% (21 чел.) значение уровня белка P53 у пациентов основной группы при выписке совпадало с интерквартильными размахами группы сравнения.

Таблица 11 – Распределение пациентов с уровнем белка P53 при выписке выше значений интерквартильных размахов группы сравнения в зависимости от степени ДН, поражения легких по данным КТ ОГК и количества коморбидной патологии

Показатель		Процент пациентов с уровнем белка P53 при выписке выше значений интерквартильных размахов группы сравнения, n=28	Процент пациентов с уровнем белка P53 при выписке выше значений интерквартильных размахов группы сравнения с учетом всех пациентов с изучаемым показателем в основной группе, n=49
Степень ДН	ДН 0	28,6	47,1
	ДН I	53,6	55,6
	ДН II	17,9	100
Степень поражения легких по данным КТ ОГК	КТ ₀	7,1	33,3
	КТ ₁	42,9	48
	КТ ₂	53,6	71,4
Количество коморбидных заболеваний	с двумя и менее коморбидными заболеваниями	67,9	50
	с тремя и более коморбидными заболеваниями	32,1	81,8

Распределение пациентов с уровнем белка P53 при выписке ($n=28$) выше значений интерквартильных размахов группы сравнения в зависимости от степени ДН, поражения легких по данным КТ ОГК и количества коморбидной патологии представлено в таблице 11.

Анализ процентной доли пациентов с уровнем белка P53 при выписке выше значений интерквартильных размахов группы сравнения с учетом всех пациентов с изучаемым показателем в основной группе ($n=49$) показал, что значение уровня белка P53 в основной группе выше значений интерквартильных размахов группы сравнения наблюдалось среди пациентов с ДН 0 – у 47,1%, с ДН I у – 55,6% и у 100% с ДН II.

Кроме того, значение уровня белка P53 в основной группе при выписке выше значений интерквартильных размахов группы сравнения наблюдалось среди пациентов с КТ₀ у – 33,3%, с КТ₁ у – 48% и у 71,4% с КТ₂, а также среди пациентов с двумя и менее коморбидными заболеваниями - у 50% и у 81,8% пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями (табл.11).

5.4. Уровень белка BCL-2 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, в зависимости от степени дыхательной недостаточности, поражения легких по данным компьютерной томографии и количества коморбидной патологии

В основной группе пациентов при выписке уровень белка BCL-2 составил 34,6 [28,6-36,7] МЕ/мл.

Анализ уровня белка BCL-2 в зависимости от степени ДН показал наличие статистически значимых различий ($p=0,002$) (табл. 12).

Таблица 12 – Уровень белка BCL-2 (МЕ/мл) у пациентов основной группы в зависимости от степени ДН при выписке

Степень ДН	n	Me	Q ₁ – Q ₃	p
ДН 0	16	30,5	28,1 – 35,9	0,002* ДН II – ДН 0 = 0,002** ДН II – ДН I = 0,002**
ДН I	28	34,5	28,4 – 36,1	
ДН II	5	42,6	39,2 – 45,6	

Примечание: * – различия статистически значимы; ** – различия статистически значимы по данным апостериорного сравнения.

Уровень белка BCL-2 у пациентов с ДН II составил 42,6 [39,2-45,6] МЕ/мл, что статистически значимо выше ($p=0,002$), чем у пациентов с ДН 0, у которых уровень белка BCL-2 составил 30,5 [28,1-35,9] МЕ/мл. Уровень белка BCL-2 у пациентов с ДН I составил 34,5 [28,4-36,1] МЕ/мл, что статистически значимо ниже ($p=0,002$), чем у пациентов с ДН II.

По результатам анализа уровня белка BCL-2 в зависимости от степени изменений на КТ ОГК, было установлено, что у пациентов с большей степенью поражения легких уровень белка BCL-2 был выше, чем у пациентов с меньшей степенью поражения легких, без статистически значимых различий ($p=0,294$) (табл. 13).

Таблица 13 – Уровень белка BCL-2 (МЕ/мл) у пациентов основной группы в зависимости от степени изменений на КТ ОГК при выписке

Степень изменений на КТ ОГК	n	Me	Q ₁ -Q ₃	p
КТ ₀	3	28,6	27,2-30,7	0,294
КТ ₁	25	35,1	28,9-36,9	
КТ ₂	21	35,4	27,6-36,7	

Уровень белка BCL-2 у пациентов с КТ₂ составил 35,4 [27,6-36,7] МЕ/мл, с КТ₁ 35,1 [28,9-36,9] МЕ/мл и с КТ₀ 28,6 [27,2-30,7] МЕ/мл.

При проведении статистического сравнения уровня белка BCL-2 в зависимости от количества коморбидных заболеваний были выявлены статистически значимые различия ($p=0,044$).

У пациентов основной группы с тремя и более коморбидными заболеваниями уровень белка BCL-2 составил 34,0 [28,6-36,0] МЕ/мл, что статистически значимо выше, чем у пациентов с двумя и менее коморбидными заболеваниями, где уровень белка BCL-2 составил 37,8 [29,8-41,2] МЕ/мл (рис. 32).

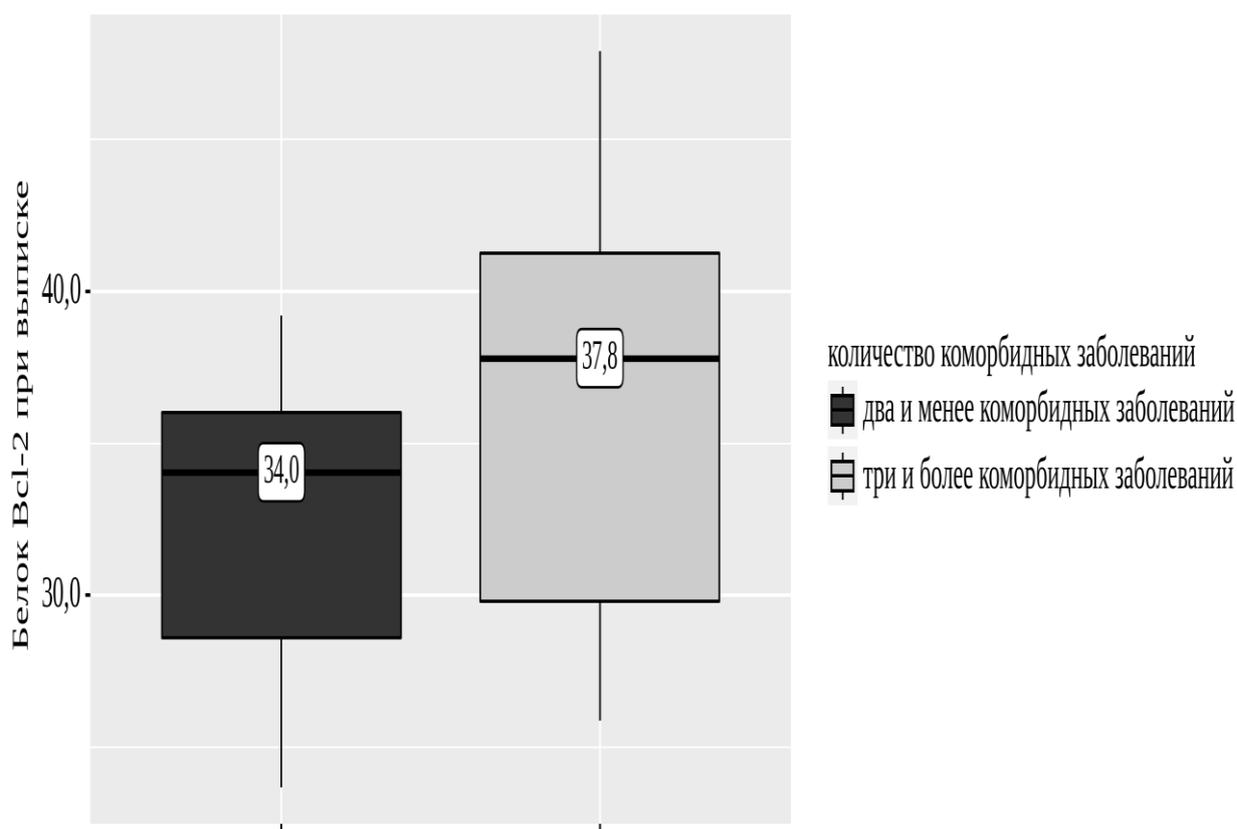


Рисунок 32 – Уровень белка BCL-2 (МЕ/мл) у пациентов основной группы в зависимости от количества коморбидных заболеваний при выписке

5.5. Уровень белка BCL-2 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, в динамике в сравнительном аспекте с лицами пожилого возраста без вирусной пневмонии

Согласно результатам проведенного анализа динамики уровня белка BCL-2, у пациентов основной группы было выявлено его статистически значимое снижение ($p < 0,001$). Уровень белка BCL-2 при поступлении составил 62,1 [53,7-76,1] МЕ/мл против 34,6 [28,6-36,7] МЕ/мл при выписке (рис. 33).

Снижение уровня белка BCL-2 в основной группе при выписке было зарегистрировано у 100% пациентов. При этом у 61,2% (30 чел.) основной группы значение уровня белка BCL-2 при выписке было выше, чем в группе сравнения, где уровень белка BCL-2 составил 27,8 [22,6 – 32,5] МЕ/мл. У 38,8% (19 чел.) основной группы значение уровня белка BCL-2 при выписке совпадало с интерквартильными размахами группы сравнения.

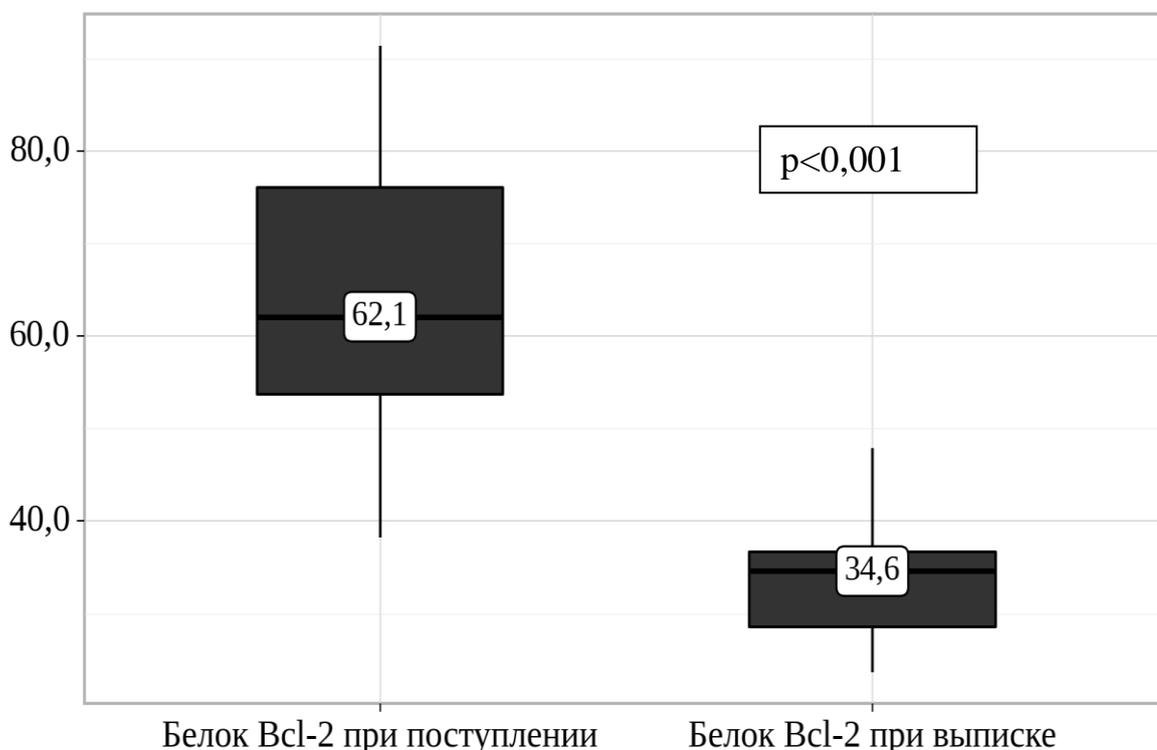


Рисунок 33 – Уровни белка BCL-2 (МЕ/мл) у пациентов в основной группе в динамике

Распределение пациентов с уровнем белка BCL-2 при выписке (n=30) выше значений интерквартильных размахов группы сравнения в зависимости от степени ДН, поражения легких по данным КТ ОГК и количества коморбидной патологии представлено в таблице (табл. 14).

Таблица 14 – Распределение пациентов с уровнем белка BCL-2 при выписке выше значений интерквартильных размахов группы сравнения в зависимости от степени ДН, поражения легких по данным КТ ОГК и количества коморбидной патологии

Показатель		Процент пациентов с уровнем белка BCL-2 при выписке выше значений интерквартильных размахов группы сравнения, n=30	Процент пациентов с уровнем белка BCL-2 при выписке выше значений интерквартильных размахов группы сравнения с учетом всех пациентов с изучаемым показателем в основной группе, n=49
Степень ДН	ДН 0	23,3	41,2
	ДН I	60,0	66,7
	ДН II	16,7	100
степень поражения легких по данным КТ ОГК	КТ ₀	3,3	33,3
	КТ ₁	53,3	64
	КТ ₂	43,3	61,9
Количество коморбидной патологии	с двумя и менее коморбидными заболеваниями	76,7	60,5
	с тремя и более коморбидными заболеваниями	23,3	63,6

Анализ процентной доли пациентов с уровнем белка BCL-2 при выписке выше значений интерквартильных размахов группы сравнения с учетом всех пациентов с изучаемым показателем в основной группе (n=49) показал, что значение уровня белка BCL-2 в основной группе выше значений интерквартильных размахов группы сравнения наблюдалось среди пациентов с ДН 0 – у 41,2%, с ДН I у – 66,7% и у 100% с ДН II.

Кроме того, значение уровня белка BCL-2 в основной группе при выписке выше значений интерквартильных размахов группы сравнения наблюдалось среди пациентов с КТ₀ у – 33,3%, с КТ₁ у – 64% и у 61,9% с КТ₂, а также среди пациентов с двумя и менее коморбидными заболеваниями – у 60,53 % и у 63,64% пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями.

ГЛАВА 6. УРОВНИ БЕЛКОВ P53 И VCL-2 У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРИ НЕБЛАГОПРИЯТНОМ ИСХОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

При сравнении уровня P53 в зависимости от исхода заболевания были получены статистически значимых различий. Уровень P53 среди пациентов с благоприятным исходом составил 89,4 [79,1-118,5] пг/мл, что статистически значимо выше по сравнению с пациентами с летальным исходом, где уровень P53 составил 135,1 [103,5-160,9] пг/мл ($p < 0,001$) (рис. 34).

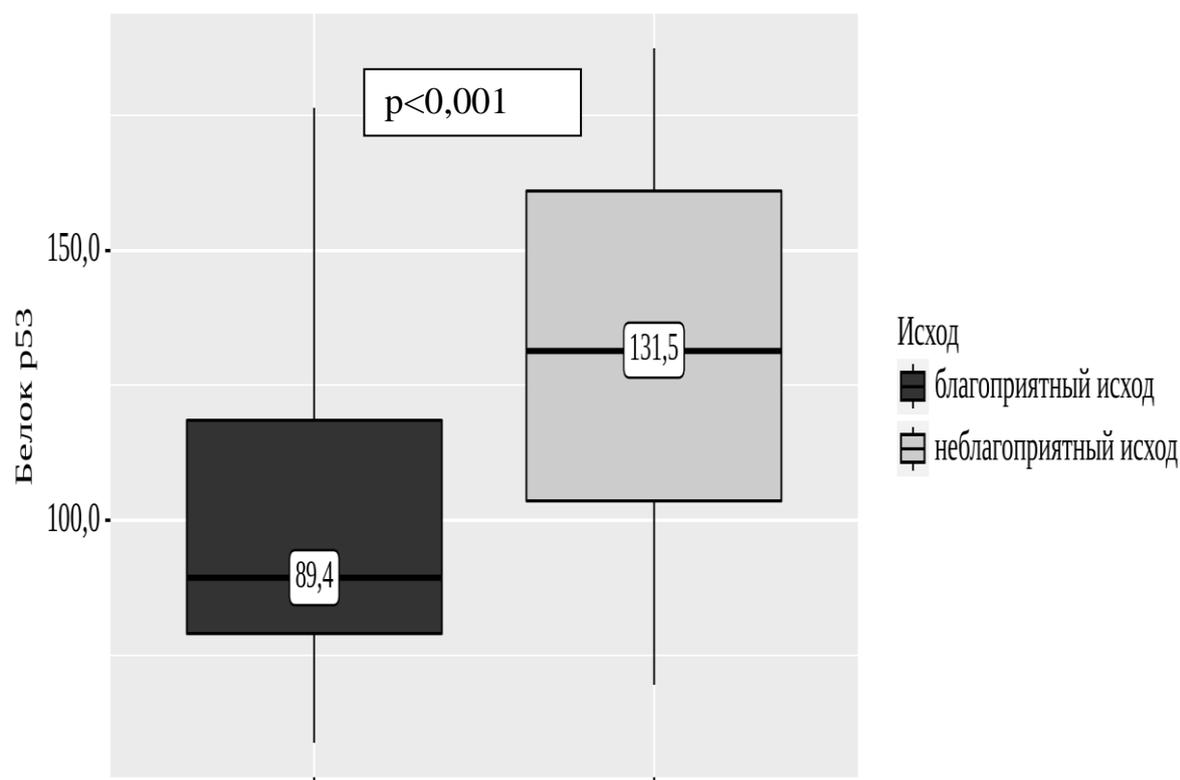


Рисунок 34 – Уровень P53 у обследуемых пациентов в зависимости от исхода заболевания

Далее была предпринята попытка определить пороговое значение уровня P53 при неблагоприятном исходе. Как видно из таблицы 15, пороговое значение

уровня P53 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 99,3 пг/мл. Неблагоприятный исход прогнозировался при значении уровня P53 выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 77,8% и 69,4%, соответственно.

Таблица 15 – Пороговое значения уровня P53 в точке cut-off

Пороговое значение уровня P53 в точке cut-off	Чувствительность, %	Специфичность, %
99,3	77,8	69,4

ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности неблагоприятного исхода от уровня P53, представлена на рисунке 35.

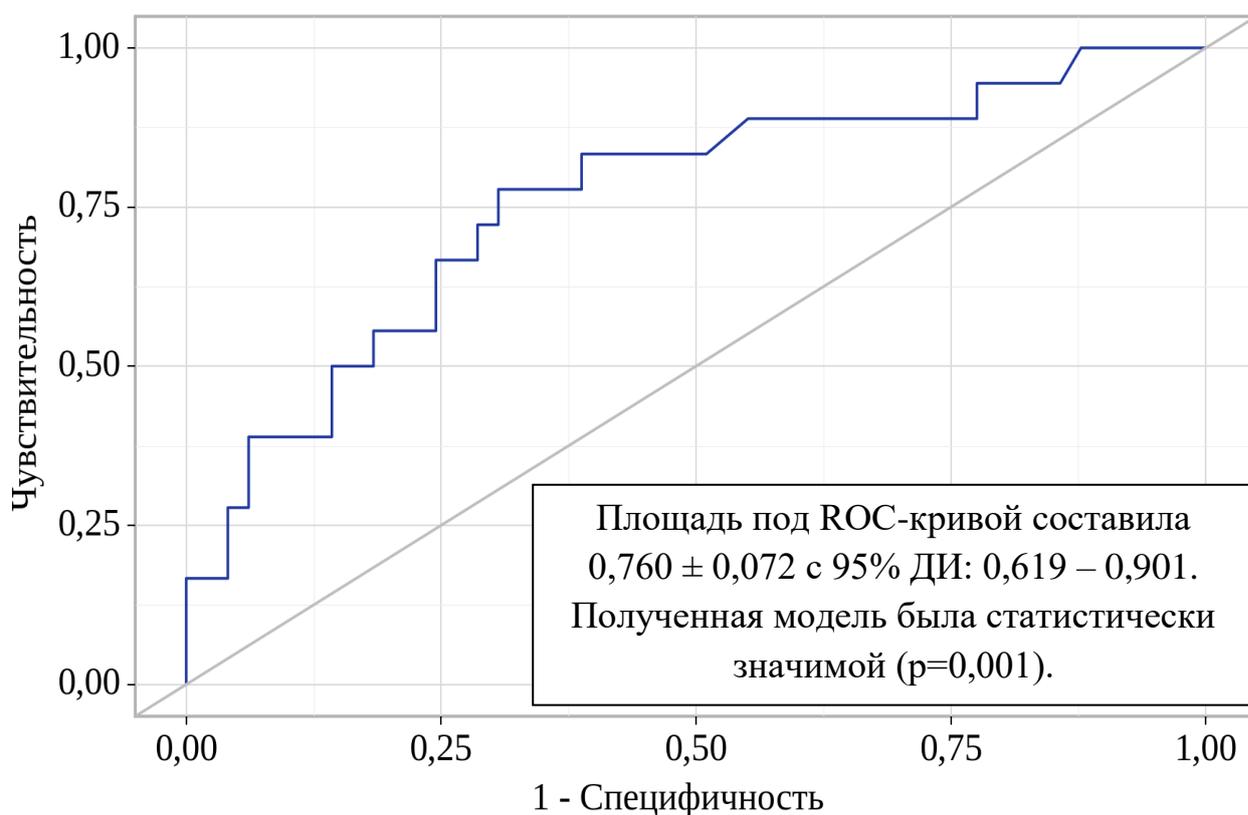


Рисунок 35 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности неблагоприятного исхода от уровня P53

При сравнении уровня BCL-2 в зависимости от исхода были получены статистически значимые различия. Уровень BCL-2 среди пациентов с благоприятным исходом составил 62,1 [53,7-76,1] МЕ/мл, что статистически значимо выше по сравнению с неблагоприятным исходом, где уровень P53 составил 79,5 [71,2-89,4] МЕ/мл ($p=0,002$) (рис. 36).

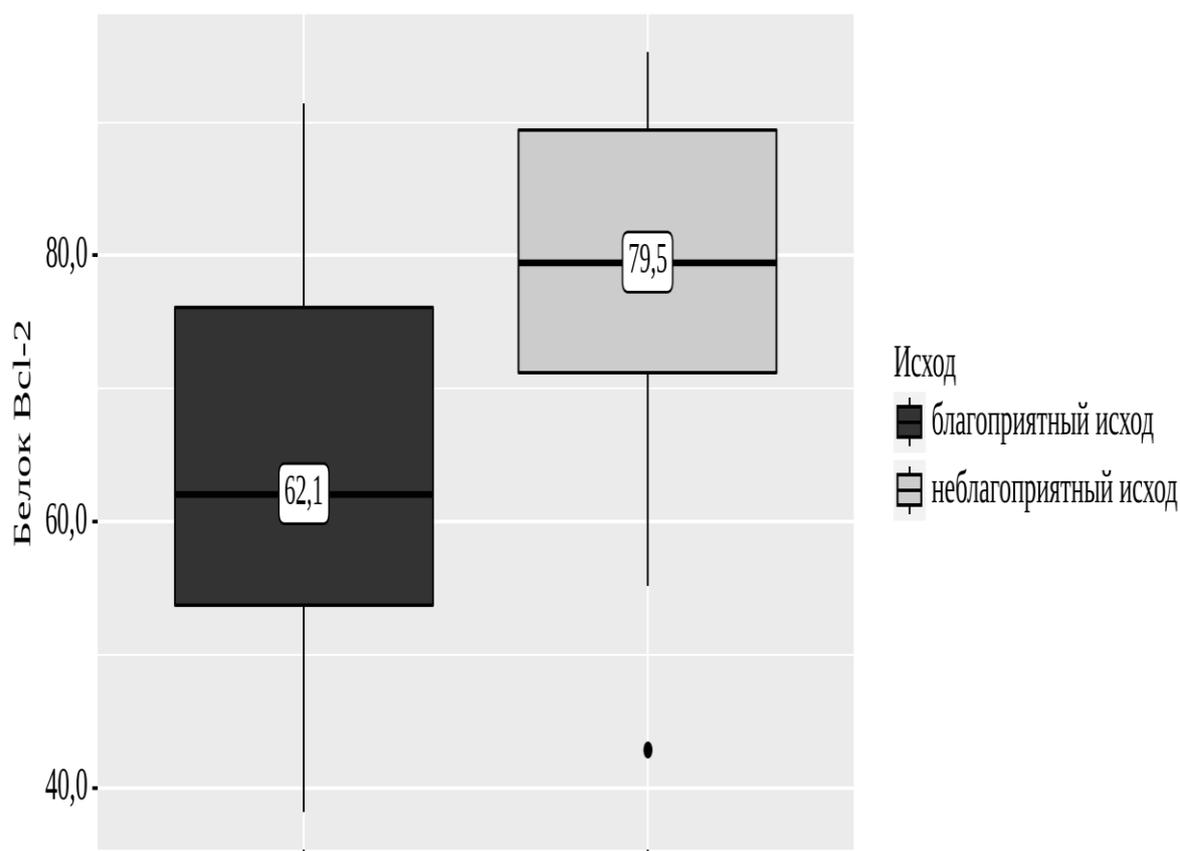


Рисунок 36 – Уровень P53 у обследуемых пациентов в зависимости от исхода заболевания $p=0,002$

Пороговое значение уровня белка BCL-2 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 78,9 МЕ/мл. Неблагоприятный исход прогнозировался при значении уровня белка BCL-2 выше данной величины или равном ей (табл. 16). Чувствительность и специфичность модели составили 66,7% и 79,6%, соответственно.

Таблица 16 – Пороговое значение уровня BCL-2 в точке cut-off

Пороговое значение уровня P53 в точке cut-off	Чувствительность, %	Специфичность, %
78,9	66,7	79,6

ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности неблагоприятного исхода от уровня BCL-2 представлена на рисунке 37.

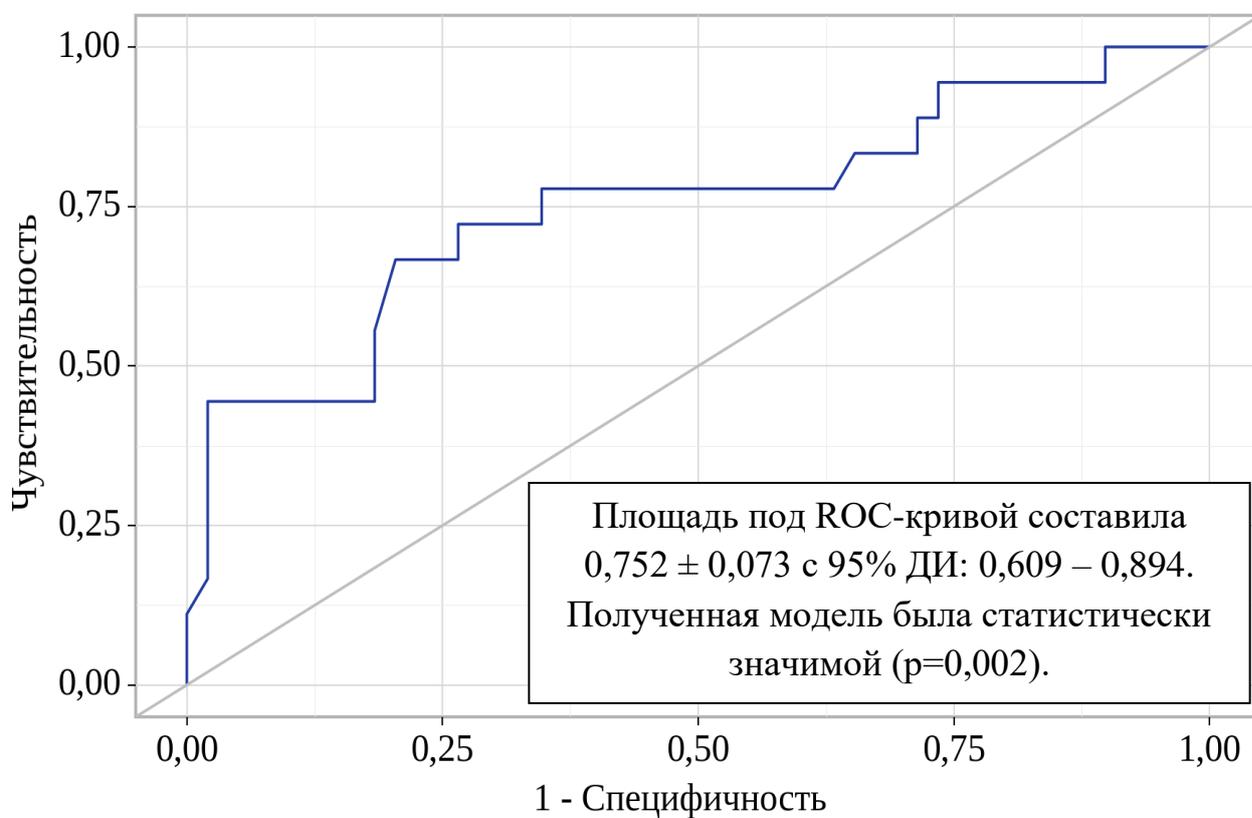


Рисунок 37 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности неблагоприятного исхода от уровня BCL-2

ГЛАВА 7. ДЕРЕВО КЛАССИФИКАЦИИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2, ПО РИСКУ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОРОГОВЫХ УРОВНЕЙ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА, КОЛИЧЕСТВА КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СТЕПЕНИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Полученные пороговые уровни маркеров апоптоза P53 и BCL-2 были переведены в бинарные значения (ниже порогового значения/выше или равно пороговым значениям) и включены для анализа в качестве предикторов неблагоприятного исхода у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Нами было разработано дерево классификации (методом CHAID) исследуемых по риску неблагоприятного исхода в зависимости от значений предикторов. В дерево классификации вошли следующие предикторы неблагоприятного исхода: пороговые уровни маркеров апоптоза, количество коморбидной патологии и степень ДН.

В результате проведенного анализа были выделено 5 окончательных решений (терминальных узлов):

- узел 6 – у пациентов с уровнем BCL-2 равным или выше пороговых значений и количеством коморбидных заболеваний более или равно 3 вероятность неблагоприятного исхода в 2,8 раза (индекс 279,2%) превышала таковую в общей выборке. Неблагоприятный исход в этой подгруппе наблюдался у 75,0%;

- узел 8 – у пациентов с уровнем BCL-2 равным или выше пороговых значений, количеством коморбидных заболеваний менее или равным 2, ДН III степени вероятность неблагоприятного исхода также в 2,8 раза (индекс 279,2%) превышала таковую в общей выборке. Неблагоприятный исход в этой подгруппе наблюдался у 75,0%;

- узел 4 – у пациентов с уровнем BCL-2 ниже пороговых значений и уровнем P53 равным или выше пороговых значений вероятность неблагоприятно-

го исхода в 1,4 раза (индекс 139,6%) превышала таковую в общей выборке. Неблагоприятный исход в этой подгруппе наблюдался у 37,5%;

- узел 3 – у пациентов с уровнем BCL-2 ниже пороговых значений и уровнем P53 ниже пороговых значений вероятность неблагоприятного исхода в 0,3 раза (индекс 30,2%) превышала таковую в общей выборке. Неблагоприятный исход в этой подгруппе наблюдался у 8,1%;

- узел 7 – у пациентов с уровнем BCL-2 при поступлении равным или выше пороговых значений, количеством коморбидных заболеваний менее или равным 2 и степенью ДН I-II не было ни одного случая неблагоприятного исхода.

Характеристики узлов представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Характеристика терминальных узлов дерева классификации по риску неблагоприятного исхода у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2

№ терминального узла	Характеристика терминального узла	Число пациентов, n	Отклик, %	Индекс, %
		Всего / Летальный исход		
6	Уровень BCL-2 при поступлении равен или выше пороговых значений, количество коморбидных заболеваний ≥ 3	12/9	75,0	279,2
8	Уровень BCL-2 при поступлении равен или выше пороговых значений, количество с коморбидных заболеваний ≤ 2 , ДН III ст.	4/3	75,0	279,2
4	Уровень BCL-2 при поступлении ниже пороговых значений, уровень P53 при поступлении равен или выше пороговых значений	8/3	37,5	139,6
3	Уровень BCL-2 при поступлении ниже пороговых значений, уровень P53 при поступлении ниже пороговых значений	37/3	8,1	30,2
7	Уровень BCL-2 при поступлении равен или выше пороговых значений, количество коморбидных заболеваний ≤ 2 , ДН I-II ст.	6/0	0	0

Терминальные узлы 6 и 8 были отнесены к категории высокого риска неблагоприятного исхода. Так как на терминальном узле 3 неблагоприятный исход в этой подгруппе наблюдался у 8,1%, а на 7 терминальном узле не было ни одного случая неблагоприятного исхода, они были отнесены к категории низкого риска неблагоприятного исхода.

Чувствительность полученной модели составила 66,7%, специфичность – 91,8%.

Общая доля верных прогнозов среди исследуемых данной выборки составила 85,1%. Модель была статистически значимой ($p=0,044$) (табл. 18).

Таблица 18 – Сопоставление результатов исхода в изучаемой группе и спрогнозированных результатов

Исход / Общая процентная доля	Спрогнозированные результаты		Процент правильных прогнозов
	Благоприятный исход	Неблагоприятный исход	
Благоприятный Исход	45	4	91,8
Неблагоприятный Исход	6	12	66,7
Общая процентная доля	76,1	23,9	85,1

На рисунке 38 представлено дерево классификации исследуемых по риску неблагоприятного (летального) исхода в зависимости от значений предикторов - пороговых уровней маркеров апоптоза, количества коморбидной патологии и степени ДН.

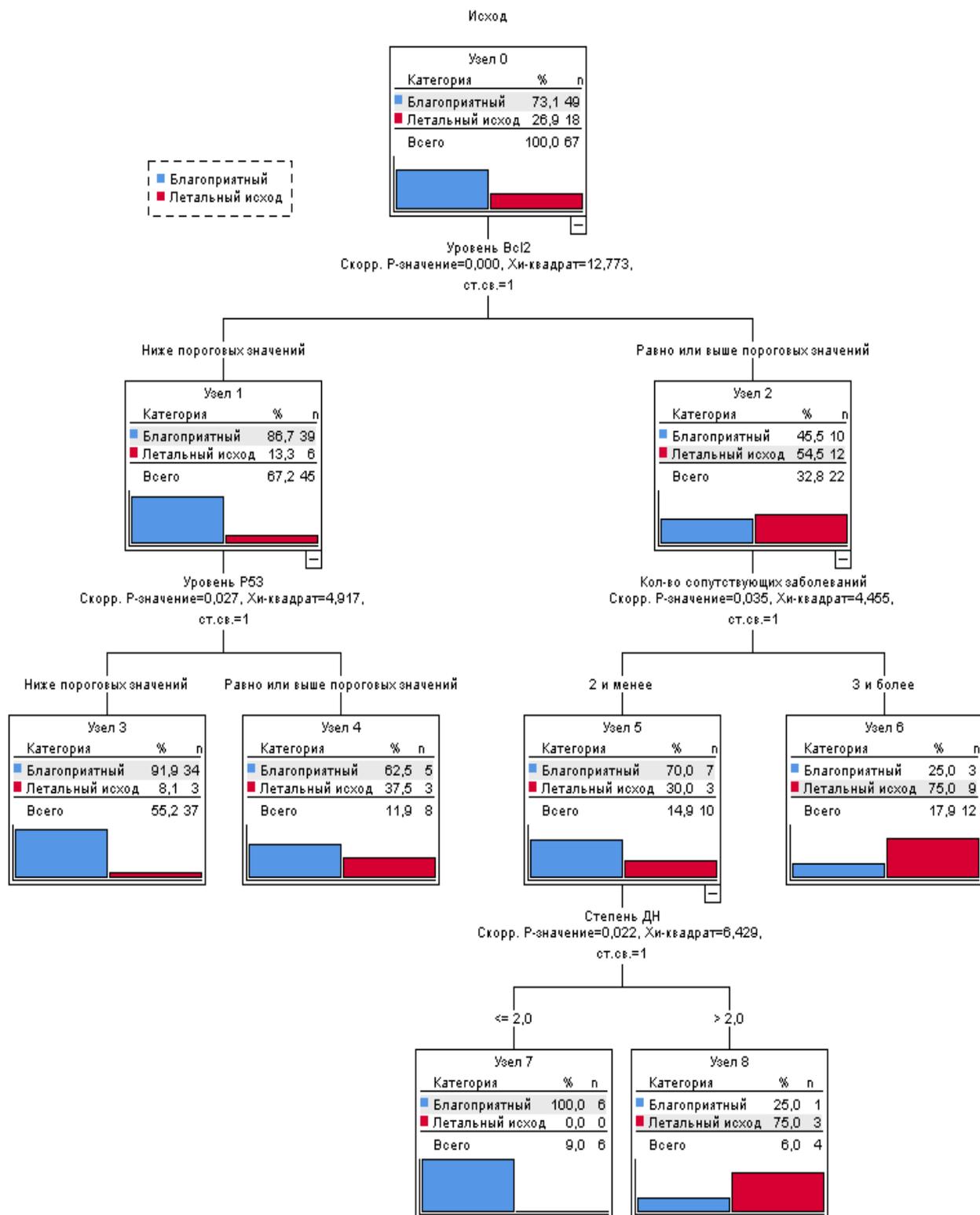


Рисунок 38 – Дерево классификации исследуемых по риску неблагоприятного (летального) исхода в зависимости от значений предикторов – пороговых уровней маркеров апоптоза, количества коморбидной патологии и степени ДН

Клинический пример №1.

Пациентка Д., 1961 г.р. (61 года). Находилась в инфекционном госпитале, отделение №4 с 10.02.2022 г. по 30.02.2022 г.

Полный диагноз. Основной: U07.1 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, среднетяжелая форма, вирус идентифицирован (ПЦР №319 10.02.2022 г.). Осложнение: двусторонняя полисегментраная вирусная пневмония, среднетяжелое течение, ДН I степени. Сопутствующий: ИБС. Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда. Хроническая сердечная недостаточность. Количество коморбидной патологии – 2.

Пациентка Д. поступила на лечение в инфекционный госпиталь с жалобами на чувство заложенности в груди, непродуктивный кашель, повышение температуры до 39°C, слабость, одышку при незначительной физической нагрузке.

Краткий анамнез: вышеперечисленные жалобы беспокоят с 28.01.2022, лечилась амбулаторно.

КТ ОГК от 10.02.22 г. Заключение: КТ-признаки двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонии, высокая вероятность COVID-19 ассоциированной пневмонии, тип КТ-2 (объем поражения 45%). Ранняя фаза с тенденцией к прогрессированию.

Биохимический анализ крови при поступлении: АЛТ 29,0 ед/л, АСТ 30,6 ед/л, прокальцитонин 0,75 нг/мл, СРБ: 247,9 мг/л, Д-димер 810 нг/мл. Значение сатурации (SpO₂) = 88 %.

Уровень P53 при поступлении составил 72,3 нг/мл, BCL-2 48,1 МЕ/мл.

По дереву классификаций – терминальный узел 3 (низкий риск летального исхода).

На 20-й день после госпитализации пациентка была выписана на продолжение лечения коронавирусной инфекции COVID-19 внебольничной пневмонии коронавирусной этиологии в амбулаторных условиях (на дому) и соблюдение режима изоляции.

Прогноз был верен.

Клинический пример №2.

Пациент С., 1956 г.р. (66 лет). Находился в инфекционном госпитале, отделение №4 с 21.02.2022 г. по 28.02.2022 г.

Полный диагноз. Основной: U07.1 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, среднетяжелая форма, вирус идентифицирован (ПЦР №419 22.02.2022 г.). Осложнение: Внебольничная двусторонняя субтотальная вирусно-бактериальная пневмония, тяжелое течение, ОРДС, ДН III степени. Сопутствующий: ИБС. Стенокардия. Артериальная гипертония 3 степени, риск 4. Сахарный диабет 2 типа, декомпенсация. Количество коморбидной патологии – 3.

Пациент С. поступил на лечение в инфекционный госпиталь с жалобами на общую слабость, утомляемость, сухой кашель, чувство нехватки воздуха, дискомфорт и чувство сдавления в груди, потерю вкуса и обоняния, одышку при физической нагрузке, повышение температуры тела до 38,4 °С.

Краткий анамнез: вышеперечисленные жалобы беспокоят с 17.02.2022 г., лечился самостоятельно. 21.02.2022 г. в связи с ухудшением состояния вызвал бригаду СМП, доставлен на проведение КТ ОГК в ЧУЗ РЖД Медицина, г. Астрахань.

КТ ОГК от 21.02.22 г. Заключение: КТ-признаки двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонии, высокая вероятность COVID-19 ассоциированной пневмонии, тип КТ-4 (объем поражения 85%).

Биохимический анализ крови при поступлении: АЛТ 46,0 ед/л, АСТ 42,7 ед/л, прокальцитонин 0,34 нг/мл, СРБ: 129,7 мг/л, Д-димер 1124 нг/мл. Значение сатурации (SpO_2) = 86 %.

Уровень P53 при поступлении составил 94,3 нг/мл, BCL-2 91,4 МЕ/мл.

По дереву классификации терминальный узел 8 (высокий риск летального исхода).

На фоне проводимой комплексной интенсивной терапии состояние пациента оставалось тяжелым, рефрактерным к проводимой терапии. На 6-й день госпитализации пациент скончался.

Прогноз был верен.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние годы COVID-19 стал проблемой мирового масштаба для здравоохранения и основным направлением в научной среде для изучения новой коронавирусной инфекции [71; 82].

Клинический опыт, накопленный на сегодняшний день, указывает на то, что такие факторы как возраст, пол и наличие коморбидных заболеваний являются ключевыми, определяющими тяжесть и прогрессирование заболевания [6; 129; 137; 209].

По данным научных источников, основной группой риска, обозначенной с самых первых моментов распространения и изучения эпидемии COVID-19, стали пациенты старших возрастных групп [91; 213].

К настоящему времени установлена прогностическая ценность целого ряда лабораторных биомаркеров и панелей биомаркеров для стратификации риска у пациентов при вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Большая часть из них входит в стандарты обследования и активно используется в клинической практике, такие как СРБ, Д-димер, прокальцитонин [216; 224].

Некоторые лабораторные биомаркеры не входят в стандарты клинической практики, но при этом к настоящему времени накопилась широкая база их доказанной высокой диагностической и прогностической ценности [52; 68; 85].

В исследованиях, связанных с изучением ведущих патогенетических механизмов COVID-19, достаточно большое внимание уделяется процессу апоптоза и прогностической роли различных его биомаркеров [32; 253].

В ряде исследований связывают вызванную вирусом SARS-CoV-2 лимфопению именно с апоптозом Т-клеток [151; 197]. SARS-CoV-2 может влиять на апоптотический процесс в сторону ослабления защитных сил организма [135].

Активно изучается модуляция иммунного ответа в разных органах и системах организма при COVID-19 во взаимосвязи с выраженностью апоптоза.

Цель проводимого исследования – улучшение прогнозирования риска неблагоприятного исхода у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Для достижения поставленной цели всего было обследовано 87 лиц пожилого возраста. В качестве основной группы были обследованы пациенты с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, госпитализированные с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован» в инфекционный госпиталь в период декабрь 2021 года – март 2022 года (n=67). В качестве группы контроля были обследованы лица пожилого возраста без вирусной пневмонии, проходившие диспансеризацию в поликлиниках г. Астрахани (n=20).

Биохимические маркеры апоптоза P53 и BCL-2 определяли с помощью метода ИФА в сыворотке крови. Забор сыворотки и определение уровней белков P53 и BCL-2 проводили дважды при поступлении в стационар и при выписке.

Первой задачей исследования стало определение уровней белка P53 и BCL-2 в зависимости от ряда клинико и инструментальных данных исследования у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 при поступлении в стационар.

Было выявлено, что у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при поступлении в стационар уровень изучаемых белков был статистически значимо выше, чем у лиц пожилого возраста без вирусной пневмонии ($p < 0,001$).

Уровень белка P53 у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, составил 94,3 [82,4-133,8] пг/мл, а белка BCL-2 66,7 [56,1-79,7] МЕ/мл против 20,2 [16,1-24,8] пг/мл и 27,8 [22,6-32,5] МЕ/мл у лиц пожилого возраста без вирусной пневмонии. При этом уровни как белка P53, так и белка BCL-2 были выше у лиц женского пола. Статистически значимые различия были выявлены только при сравнении уровня белка P53 ($p = 0,031$).

Данные о зависимости уровней белков P53 и BCL-2 от пола носят разноречивый характер. В отношении белка P53 в литературе есть данные об отсутствии корреляции его уровня с полом пациентов [233; 234]. По данным исследования

Овсянниковой А. уровень P53 значительно выше у лиц женского пола, чем у мужчин [50].

В отношении уровня белка BCL-2 в ряде исследований не было выявлено взаимосвязей его уровня с полом [76; 120].

В исследовании Панасьян А.У. уровень белка BCL-2 был выше у лиц женского пола [53].

Проведенный анализ уровней белков P53 и BCL-2 в зависимости от степени ДН показал наличие статистически значимых различий ($p=0,001$, $p<0,001$). Уровни P53 и BCL-2 были статистически значимо выше у пациентов с большей степенью ДН по сравнению с пациентами с меньшей степенью ДН.

У пациентов с большей степенью изменений на КТ ОГК по сравнению с пациентами с меньшей степенью изменений на КТ ОГК уровни изучаемых белков были выше, но без статистически значимых различий ($p=0,069$ и $p<0,072$ соответственно).

В доступной литературе не представлено исследований по изучению уровня белка P53 и BCL-2 в зависимости от степени ДН и степени изменений на КТ ОГК. При этом представлены исследования, в которых было установлено изменение экспрессии белков P53 и BCL-2 при COVID-19.

Так Cardozo С.М. и Hainaut Р. выявили, что белок p53 может действовать как внутриклеточный механизм противовирусной защиты при тяжелом респираторном синдроме [110].

Su М. с соавт. установлено, что активация P53 через ряд механизмов создает благоприятную среду для репликации вируса при COVID-19 [221].

В исследовании Xiong Y. с соавт. сообщается, что вызванная SARS-CoV-2 активация апоптоза и сигнального пути P53 в лимфоцитах может быть причиной лимфопении [245].

По данным André S. экспрессия членов семейства BCL-2 модулируется в Т-клетках, уровень которых коррелировал со степенью лимфопении и уровнем хемокина CXCL10, что, в свою очередь, ассоциировалось с тяжестью заболевания у пациентов с COVID-19 [93].

Потенциальная роль белков клетки-хозяина, принадлежащих к семейству BCL-2, в репликации SARS-CoV-2 представлена в обзорном исследовании Soni S [217].

Проведенный нами анализ уровней белков P53 и BCL-2 в зависимости от количества коморбидных заболеваний показал наличие статистически значимых различий. Уровень как белка P53, так и белка BCL-2 у пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями был статистически значимо выше, чем у пациентов с двумя и менее коморбидными заболеваниями ($p=0,022$; $p=0,021$, соответственно).

По данным ряда исследований считается, что в здоровых клетках содержание и активность p53 должны быть низкими, поскольку чрезмерная активация P53 способствует преждевременному старению или развитию хронических заболеваний. Старение организма является одной из причин повышения экспрессии P53 и ассоциируется с развитием различных патологических состояний и заболеваний [202; 203; 212].

По результатам многочисленных исследований доказано, что у пациентов с АГ, инфарктом миокарда и целым рядом других заболеваний наблюдается гиперэкспрессия белка P53 [48; 227].

Гиперэкспрессия белка P53 установлена и у пациентов с коморбидной патологией по сравнению с пациентами с монозаболеванием [75; 186; 192].

Полученные нами результаты по изучению белка P53 не противоречат результатам, полученным отечественными и зарубежными учеными.

Увеличение уровня BCL-2 у пациентов с различной патологией, в том числе и с наличием коморбидной патологии, также продемонстрировано в целом ряде исследований: у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, с гинекологическими заболеваниями, аутоиммунными процессами и др. [59; 166].

Второй задачей исследования было выявить и проанализировать наличие взаимосвязей с уровнями маркеров воспаления (СРБ, прокальцитонин) и уровнем сатурации у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 при поступлении в стационар.

Проведенный нами корреляционный анализ показал наличие статистически значимых взаимосвязей уровней белков P53 и BCL-2 с уровнями СРБ, прокальцитонина и значением сатурации (SpO_2) у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 при поступлении в стационар. Полученные взаимосвязи были разного направления и тесноты связи по шкале Чеддока. При анализе тесноты взаимосвязей по шкале Чеддока их наибольшая теснота была выявлена между уровнями белка P53 и значением сатурации (SpO_2), уровнем СРБ ($\rho=-0,60$; $\rho=0,57$, соответственно), а также между уровнем белка BCL-2 и значением сатурации (SpO_2) и уровнем СРБ ($\rho=-0,55$; $\rho=0,56$, соответственно).

Наличие взаимосвязей экспрессии белков регуляторов апоптоза P53 и BCL-2 с уровнями некоторых маркеров воспаления, включая СРБ, было ранее установлено в ряде исследований [20; 21; 148; 168].

Sproston N.R. с соавт., изучая роль СРБ при воспалении и инфекциях, пришли к выводу, что он индуцирует регуляцию P53 в моноцитах и влияет на кинетику клеточного цикла моноцитов через CD32 (Fc γ RII), индуцируя апоптоз путем остановки G2/M в клеточном цикле [219].

Rina Triana с соавт., изучая когорту мужчин с ожирением и воспалительным процессом, обнаружила, что существует корреляция между циркулирующим P53 и высокочувствительным СРБ у пожилых лиц ($r=-0,414$; $p<0,05$) [210].

Взаимосвязь уровней СРБ и BCL-2 установлена в исследовании Zhang XW с соавт. Также результаты исследования свидетельствовали о том, что выработка BCL-2 может регулироваться СРБ [257].

Результаты экспериментального исследования Yang J с соавт. продемонстрировали, что СРБ может усиливать апоптоз в миоцитах, а сверхэкспрессия BCL-2 может предотвращать СРБ-индуцированный апоптоз путем ингибирования высвобождения цитохрома C из митохондрий и блокирования активации каспазы-9 и каспазы-3 [248].

Исследований по изучению взаимосвязей между значением сатурации (SpO_2), уровнем СРБ и уровнями P53 и BCL-2 у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, в доступной литературе не представлено.

В нашем исследовании был проведен анализ наличия и определения силы взаимосвязей между уровнем белка P53 и BCL-2. Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена составило 0,66, теснота связи по шкале Чеддока была заметная, взаимосвязь прямая, статистически значимая ($p < 0,001$).

Наличие взаимосвязей экспрессии белков регуляторов апоптоза, включая P53 и BCL-2, отражено в большом количестве исследований, в основном посвященных изучению онкопатологии.

Третьей задачей исследования было проанализировать уровни белков P53 и BCL-2 в зависимости от степени ДН, поражения легких по данным КТ ОГК и количества коморбидной патологии у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, с благоприятным исходом и в динамике.

Для выполнения данной задачи исследуемая когорта пациентов была разделена и изучена в зависимости от исхода заболевания. Возраст пожилых лиц с летальным исходом был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у лиц с благоприятным исходом, с преобладанием лиц мужского пола – 55,56%. Также по данным нашего исследования у пациентов с летальным исходом статистически значимо чаще встречалось наличие трех и более коморбидных заболеваний. Среди них у преобладающего числа пациентов регистрировалось наличие АГ – 72,2%, ожирения – 61,1% и СД-2 типа.

Ассоциация увеличения вероятности госпитальной смертности при COVID-19 с возрастом, мужским полом и наличием коморбидной патологии ранее была отражена в результатах исследований отечественных и зарубежных авторов [38; 61; 156; 260].

Среди лиц с летальным исходом преобладали пациенты с ДН II и III степенями – 55,6% и 33,3% соответственно, а также с КТ₃ и КТ₄ – 52,9% и 47,1% соответственно. Это согласуется с данными литературы – летальный исход при COVID-19 наблюдался чаще у пациентов с большей степенью тяжести течения заболевания и объемом поражения легких по данным КТ ОГК [11; 35].

Уровень белка P53 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при выписке составил 26,6 [22,4-35,6] пг/мл, уровень белка

BCL-2 34,6 [28,6-36,7] ME/мл. Анализ динамики уровней изучаемых белков показал наличие статистически значимых различий ($p < 0,001$).

Уровень обоих белков был статистически значимо ниже при выписке по сравнению с уровнем при поступлении в стационар у лиц пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Снижение уровня белка P53 в динамике у пациентов с острым инфарктом миокарда наблюдал в своем исследовании Dincer Y. с соавторами, в котором было выявлено, что уровень p53 в сыворотке крови был выше у пациентов с острым инфарктом миокарда при поступлении по сравнению с контрольной группой [131].

Динамическое изменение уровней белков P53 и BCL-2 Ключник Т.П. с соавт. выявили у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. В данном исследовании уровни P53 и BCL-2 повышались и были взаимосвязаны с тяжестью неврологического дефицита и большим объемом поражения головного мозга [36].

В нашем исследовании снижение уровня белка P53 среди пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, наблюдалось у 100% пациентов. Более чем у половины пациентов (57,1%) уровень белка P53 остался выше, чем у пожилых без вирусной пневмонии.

Уровень белка P53 у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при выписке, превышающий таковой у пожилых без вирусной пневмонии (с учетом всех пациентов с изучаемым показателем в основной группе ($n=49$)), регистрировался у пациентов с ДН II (у 100%), КТ₂ (71,4%) и у пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями (у 81,8%).

При анализе уровня белка P53 у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при выписке из стационара в зависимости от ряда клинико-демографических и инструментальных данных исследования статистически значимые различия были выявлены в зависимости от степени ДН ($p=0,002$) и количества коморбидных заболеваний ($p=0,036$).

Среди пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при выписке уровень антиапоптотического белка BCL-2 у 61,2% (30 чел.) был

статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у лиц пожилого возраста без вирусной пневмонии.

Анализ процентного распределения пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, с уровнем белка BCL-2 при выписке выше значений, чем у лиц пожилого возраста без вирусной пневмонии с учетом всех пациентов с изучаемым показателем в основной группе ($n=49$) показал преобладание пациентов с ДН II (у 100%), с КТ₂ (у 61,9%) и пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями (у 63,64%).

Статистически значимые различия при сравнении уровня белка BCL-2 среди лиц пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при выписке были выявлены в зависимости от степени ДН ($p=0,002$) и количества коморбидных заболеваний ($p=0,044$).

Таким образом, более высокий уровень белка BCL-2 у лиц пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при выписке ассоциирован с более высокой степенью ДН и большим количеством коморбидной патологии.

Четвертой задачей было определить пороговые уровни белков P53 и BCL-2 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, в зависимости от исхода заболевания и их прогностическую значимость при неблагоприятном исходе заболевания.

При сравнении уровней белков P53 и BCL-2 в зависимости от исхода заболевания были получены статистически значимых различий ($p < 0,001$ и $p=0,002$ соответственно). Уровни изучаемых белков среди пациентов с благоприятным исходом были выше по сравнению с пациентами с неблагоприятным исходом.

Пороговые значения белков P53 и BCL-2 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, при неблагоприятном исходе у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, составили 99,3 пг/мл и 78,9 МЕ/мл соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о прогностической значимости определения уровней белков P53 и BCL-2 у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Данные о биохимических маркерах, обладающих прогностической значимостью в отношении длительности госпитализации и/или неблагоприятного исхода COVID-19, широко представлены как в отечественной, так в зарубежной литературе.

Спектр данных биохимических маркеров варьирует. Чаще изучается прогностическая значимость общепринятых, рутинных биохимических маркеров, изучаемых при воспалительных заболеваниях. В ряде работ представлены новые биохимические маркеры, не входящие в стандарты обследования [52; 82; 257].

Ozonoff A. с соавт. в качестве прогностических биохимических маркеров при COVID-19 выделили повышенный исходный уровень креатинина (2,80; 95% ДИ 1,63- 4,80), тропонина (1,89; 95% 1,03-3,47) и исходную лимфопению (2,19; 95% ДИ 1,61-2,97) [200].

В исследовании Кузовлева А.Н. с соавт. у пациентов с COVID-19 отмечено повышение уровней лактатдегидрогеназы (OR 3,05; 95%-ный ДИ 1,23-7,58) и СРБ (OR 3,65; 95%-ный ДИ 1,95-6,85) [39].

В ряде исследований выделена комбинация биомаркеров с определением их порогового значения, изменение которых прогнозирует осложненное течения или летальный исход при COVID-19.

По данным Квасникова А.М. комбинация СРБ >66мг/л, лактатдегидрогеназа >332 Ед/л, Д-димер >2,65 мкг/л, CD14+HLADR+ <55% и количество лимфоцитов на ранней стадии апоптоза <4,7% во время «цитокинового шторма» достоверно прогнозирует развитие летального исхода заболевания [34].

При этом в доступной литературе представлены единичные исследования, посвященные изучению выраженности экспрессии белков P53 и BCL-2, их диагностической и прогностической значимости у пациентов с COVID-19.

Так Lorente L. с соавторами изучили сывороточный уровень белка BCL-2 при поступлении в отделение интенсивной терапии у пациентов с COVID-19 и

доказали, что у выживших пациентов были более высокие уровни белка Bcl2 ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами с неблагоприятным исходом (конечной точкой исследования была смертность через 30 дней) [185].

Акцент при исследовании экспрессии белка P53 у пациентов с COVID-19 стоит на его изучении в качестве возможной терапевтической мишени. В данном аспекте менее активно изучаются члены семейства BCL-2 [93; 153; 169; 184; 250].

На завершающем этапе исследования была выполнена пятая задача – спрогнозировать вероятность риска неблагоприятного исхода у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, в зависимости от значений предикторов – пороговых уровней маркеров апоптоза, количества коморбидной патологии и степени ДН на основе построения дерева решений с помощью метода CHAID.

К настоящему времени, несмотря на предложенное большое количество прогностических моделей исхода вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, стоит отметить, что они имеют ряд ограничений, чаще всего обусловленных особенностями изучаемой выборки, такими как возраст, гендерные, этнические, региональные и др. [27; 39; 64; 67; 74; 225].

В проведенном нами исследовании была предпринята попытка спрогнозировать вероятность риска летального исхода у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. Для этого полученные пороговые уровни маркеров апоптоза были переведены в бинарные значения (ниже порогового значения/выше или равно пороговым значениям) и было разработано дерево классификации (методом CHAID) исследуемых по риску неблагоприятного исхода в зависимости от значений предикторов.

В дерево классификации вошли следующие предикторы неблагоприятного исхода: пороговые уровни маркеров апоптоза P53 и BCL-2 в точке cut-off, количество коморбидных заболеваний и степень ДН.

В результате проведенного анализа были выделено 5 окончательных решений (терминальных узлов). Терминальные узлы 6 и 8 были отнесены к категории высокого риска неблагоприятного исхода.

Так как на терминальном узле 3 летальный исход в этой подгруппе наблюдался у 8,1%, а на 7 терминальном узле не было ни одного случая неблагоприятного исхода, они были отнесены к категории низкого риска неблагоприятного исхода.

Чувствительность полученной модели составила 66,7%, специфичность – 91,8%. Общая доля верных прогнозов среди исследуемых данной выборки составила 85,1%. Модель была статистически значимой ($p=0,044$).

Таким образом, исходя из значений уровней P53 и BCL2, количество коморбидных заболеваний и степень ДН возможно стратифицировать риск летального исхода у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Предложенное дерево классификации может быть использовано как вспомогательный алгоритм для оптимизации персонифицированной стратификации риска неблагоприятного исхода у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что уровень маркеров апоптоза белков P53 и BCL-2 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, находившихся на стационарном лечении, при поступлении статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у лиц пожилого возраста без COVID-19. Установлена зависимость уровней белков P53 и BCL-2 от степени дыхательной недостаточности, от степени изменений на компьютерной томографии органов грудной клетки, от количества коморбидных заболеваний и гендерной принадлежности пациентов.

2. Корреляционный анализ показал наличие статистически значимых взаимосвязей уровней белков P53 и BCL-2 с уровнями С-реактивного белка, прокальцитонина и значением сатурации (SpO_2) у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при поступлении в стационар. Наибольшая теснота взаимосвязей была выявлена между уровнями изучаемых белков и значениями сатурации (SpO_2) и уровнями С-реактивного белка. Прямая взаимосвязь заметной тесноты связи по шкале Чеддока была выявлена между уровнем белка P53 и BCL-2.

3. Выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровней белков P53, BCL-2 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при выписке из стационара по сравнению с их значениями при поступлении. При этом уровень белка P53 у 57,1% и уровень белка BCL-2 у 61,2% среди пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, при выписке из стационара не достигали уровней изучаемых белков у пожилых лиц без вирусной пневмонии. Процентная доля пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, у которых уровни белков P53 и BCL-2 при выписке из стационара были выше интерперцентильных размахов пожилых лиц без вирусной пневмонии, была больше среди пациентов с ДН II, с КТ₂ и среди пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями.

4. По данным ROC-анализа пороговое значение уровня белка P53, определяющее риск неблагоприятного исхода, в точке cut-off составило 99,3 пг/мл (чувствительность 77,8%, специфичность 69,4%) и 78,9 МЕ/мл для белка BCL-2 (чувствительность 66,7%, специфичность 79,6%).

5. Разработано дерево классификации (методом CHAID) по риску летального исхода у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, в зависимости от следующих предикторов: пороговые уровни белков P53 и BCL-2, количество коморбидных заболеваний и степень дыхательной недостаточности. Чувствительность полученной модели составила 66,7%, специфичность – 91,8%. Общая доля верных прогнозов среди исследуемых данной выборки составила 85,1%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки выраженности апоптотического процесса у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, рекомендовать исследование уровней маркеров апоптоза (P53 и BCL-2) в динамике.

2. Рекомендовать исследование маркеров апоптоза (P53 и BCL-2) у пожилых пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией для формирования группы риска неблагоприятного исхода для разработки профилактических мероприятий.

3. Рекомендовать в лабораторной и клинической практике использовать пороговые значения, определяющие риск неблагоприятного исхода уровней P53 и BCL-2: P53 – 99,3 пг/мл и BCL-2 – 78,9 МЕ/мл у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

4. Рекомендовать к использованию полученное дерево классификации (методом CHAID), позволяющее определять вероятность наступления неблагоприятного исхода у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, на стационарном этапе.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АФК	активные формы кислорода
ДИ	доверительный интервал
ДН	дыхательная недостаточность
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ	интерлейкины
ИМТ	индекс массы тела
ИФА	иммуноферментный анализ
КТ ОГК	компьютерная томографии органов грудной клетки
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
СД 2 типа	сахарный диабет 2 типа
СРБ	С-реактивный белок
ХБП	хроническая болезнь почек
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦВБ	цереброваскулярная болезнь
ЧДД	частота дыхательных движений
ЧСС	частота сердечных сокращений
АСЕ2	ангиотензинпревращающий фермент II
BCL-2	В-клеточная лимфома 2
P53	белок p53
SASP	секреторный фенотип, ассоциированный со старением

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрашитова, А. Т. Нарушение регуляции апоптоза при старении / А. Т. Абдрашитова, И. А. Белолопапенко, Т. Н. Панова // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 27-32.
2. Авдеев, С. Н. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / С. Н. Авдеев, Л. В. Адамян, Е. И. Алексеева [и др.] / Временные методические рекомендации. Версия 15 от 22.02.2022. – М., 2022. – 245 с.
3. Арсентьева, Н. А. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления / Н. А. Арсентьева, Н. Е. Любимова, О. К. Бацунов [и др.] // Мед. иммунол. – 2021. – Т. 3, № 3. – С. 311-326.
4. Бабаев, М. Ш. Значение апоптоза и механизмы гибели клеток / М. Ш. Бабаев, Н. Т. К. Гусейнова, Р. Ф. К. Мамедова // Евразийский союз ученых. – 2019. – Т. 2-3, № 59. – С. 25-28.
5. Баврина, А. П. Сравнительная характеристика очередного подъема заболеваемости COVID-19 в различных регионах мира / А. П. Баврина, Н. В. Саперкин, О. В. Другова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 89-102.
6. Башкина, О. А. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19: клинический случай / О. А. Башкина, И. В. Вязовая, Д. Ф. Сергиенко // Фарматека. – 2022. – Т. 29, № 9. – С. 104-107.
7. Белоусова, О. Н. Когнитивный домен индивидуальной жизнеспособности у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией / О. Н. Белоусова, О. А. Осипова, М. В. Чупаха [и др.] // Врач. – 2021. – Т. 32, № 9. – С. 85-88.
8. Бунова, С. С. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности / С. С. Бунова, П. И. Охотникова, Ю. П.

Скирденко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 2953.

9. Валишин, Д. А. Основные критерии определения тактики ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Д. А. Валишин, Р. Т. Мурзабаева, Р. Р. Галимов [и др.] // Мед. вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, №1 (91). – С. 61-66.

10. Временные методические рекомендации. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

11. Гайнитдинова, В. В. Бронхиальная астма и COVID-19 у пожилых пациентов: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности / В. В. Гайнитдинова, С. Н. Авдеев, А. А. Позднякова [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 2. – С. 151-161.

12. Галстян, Г. М. Коагулопатия при COVID-19 / Г. М. Галстян // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 645-657.

13. Гриневич, В. Б. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020 / В. Б. Гриневич, И. В. Губонина, В. Л. Доцицин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 2630.

14. Даниленко, Д. М. Быть или не быть: прогноз развития эпидемии COVID-19 в России / Д. М. Даниленко, А. Б. Комиссаров, М. А. Стукова, Д. А. Лиознов // Журнал инфектол. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 6-11.

15. Даутова, Т. А. Социальные последствия пандемии Ковид-19 (по материалам Республики Башкортостан) / Т. А. Даутова // Экономика и управление: научно-практический журнал. – 2022. – № 4. – С. 120-126.

16. Дворецкий, Л. И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных пожилого и старческого возраста / Л. И. Дворецкий, И. С. Комарова, Н. В. Мухина [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 335-341.

17. Дворецкий, Л. И. Качество жизни пожилого больного / Л. И. Дворецкий // *Consilium Medicum*. – 2009. – Т. 11, № 11. – С. 98-102.
18. Дворецкий, Л. И. Пожилой больной хронической обструктивной болезнью легких и ассоциированная сердечно-сосудистая патология / Л. И. Дворецкий, Е. В. Сергеева // *Справочник поликлинического врача*. – 2006. – № 9. – С. 27-35.
19. Дворецкий, Л. И. Пожилой больной с острой респираторной вирусной инфекцией / Л. И. Дворецкий // *Клинический разбор в общей медицине*. – 2023. – Т. 4, № 1. – С. 12-18.
20. Дубиков, А. И. Апоптоз как фактор организации аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите / А. И. Дубиков, С. Г. Калиниченко, Н. Ю. Матвеева // *Современная ревматология*. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 95-101.
21. Жураковский, И. П. Изменения экспрессии белков семейства BCL-2 в печени крыс и уровень цитокинов в сыворотке крови при персистенции бактериальной инфекции / И. П. Жураковский, М. В. Битхаева, С. А. Архипов [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2012. – № 2. – С. 84-88.
22. Иванова, М. И. Медицинская реабилитация больных пожилого и старческого возраста с пневмонией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID-19 / М. И. Иванова, В. М. Иванов, Ю. М. Щеглова [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2022. – Т. 67, № 3-4. – С. 36-41.
23. Иванова, Н. Е. Летальность от COVID-19 у пациентов пожилого и старческого возраста с ОНМК / Н. Е. Иванова, М. В. Бондаренко, А. О. Макаров [и др.] // *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. – 2021. – Т. 13, № S1. – С. 52-53.
24. Иевлев, Е. Н. Факторы риска, способствующие возникновению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среднетяжелой и тяжелой степени тяжести / Е. Н. Иевлев, Р. Р. Бадахшина, Т. В. Данилов // *Modern Science*. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 109-111.

25. Ильницкий, А. Н. Научные исследования в области геронтологии и гериатрии в десятилетие здорового старения (2021-2030) / А. Н. Ильницкий, Н. И. Белоусов, О. А. Осипова [и др.] // Врач. – 2021. – Т. 32, № 6. – С. 5-8.
26. Каббани, М. С. Физиологическое состояние лимфоидного апоптоза при вирусных инфекциях / М. С. Каббани // Наука и инновации-современные концепции. – 2020. – С. 173-176.
27. Калашников, Е. С. Факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 на основе анализа данных инфекционного госпиталя / Е. С. Калашников, А. Г. Сердюков, Е. А. Полунина // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – №2. – С. 605-624.
28. Калугян, С. Г. Социальная политика России и зарубежных стран, в отношении пожилых граждан в свете COVID-19 / С. Г. Калугян // В сборнике: Молодежная инициатива - 2020. Материалы Городской научно-практической конференции с международным участием. – 2020. – С. 217-218.
29. Канорский, С. Г. Тройные комбинации антиангинальных препаратов в лечении стабильной стенокардии напряжения у больных пожилого и старческого возраста / С. Г. Канорский, Н. В. Смоленская // Фарматека. – 2017. – № 18 (351). – С. 25-31.
30. Канорский, С. Г. COVID-19 и сердце: прямое и косвенное влияние / С. Г. Канорский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 1. – С. 16-31.
31. Канорский, С. Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органных поражений, направления коррекции. Систематический обзор / С. Г. Канорский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 6. – С. 90-116.
32. Карапетян, В. Л. Экспрессия маркеров апоптоза (P53, BCL-2, BAX) и их прогностическое значение при эпителиальных новообразованиях яичников ранних стадий / В. Л. Карапетян, Е. В. Степанова, А. Ю. Барышников [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10. – № 2. – С. 45-49.

33. Карпова, Л. С. Территориально-временное распространение COVID19 в мире в начале пандемии 2020 года / Л. С. Карпова, Д. А. Лиознов, К. А. Столяров [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 19-27.
34. Квасников, А. М. Регуляция апоптоза лимфоцитов у реанимационных больных с COVID-19 / А. М. Квасников, Н. В. Боровкова, С. С. Петриков [и др.] // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2023. – № 1. – С. 49-55.
35. Клыпа, Т. В. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения / Т. В. Клыпа, М. В. Бычинин, И. А. Мандель [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, № 2. – С.6-20.
36. Ключник, Т. П. Динамика маркеров апоптоза в остром периоде ишемического инсульта / Т. П. Ключник, И. Н. Отман, А. С. Чуканова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2018. – Т. 118, № 9-2. – С. 26-31.
37. Колесникова, Е. Н. Гастроэнтерологические проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пожилых пациентов // Е. Н. Колесникова // Международный студенческий научный вестник. – 2022. – № 1. – С. 20.
38. Корхмазов, В. Т. Половозрастная структура смертности от COVID-19 / В. Т. Корхмазов, С. Н. Алексеенко, В. И. Перхов // Инновационная медицина Кубани. – 2022. – № 4. – С. 39–46.
39. Кузовлев, А.Н. Номограмма для прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии / А. Н. Кузовлев, Л. В. Ермохина, Н. С. Мельникова [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 6-17.
40. Лукашев, А. Н. COVID-19: год вместе / А. Н. Лукашев // Журнал инфектол. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 5-12.
41. Лялина, Е. В. Постковидный синдром и восстановление работоспособности организма: нутрициологический подход / Е. В. Лялина, А. С. Симонова // В сборнике: Модернизация российского общества и образования: новые экономиче-

ские ориентиры, стратегии управления, вопросы правоприменения и подготовки кадров. Материалы XXIII национальной научной конференции (с международным участием). – 2022. – С. 753-757.

42. Макацария, А. Д. COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений / А. Д. Макацария, Е. В. Слуханчук, В. О. Бицадзе [и др.] // Вестник РАМН. – 2020. – № 4. – С. 306-317.

43. Мартынов, М. Ю. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения / М. Ю. Мартынов, А. Н. Боголепова, А. Н. Ясаманова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 6. – С. 93-99.

44. Мухамадиева, Л. Р. Возможности иммунокоррекции в терапии COVID-19 у амбулаторных пациентов / Л. Р. Мухамадиева, Г. А. Мавзютова, Г. Х. Мирсаева [и др.] // Русс. мед. журн. Мед. обозрение. – 2021. – Т. 5, № 7. – С. 468-472.

45. Мухамбетова, Г. Н. Уровень маркеров апоптоза у пациентов с ишемической кардиомиопатией и перенесенным в прошлом инфарктом миокарда, осложненными хронической сердечной недостаточностью / Г. Н. Мухамбетова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – С. 167.

46. Наумов, А. В. Клинико-диагностическое значение маркеров апоптоза при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких / А. В. Наумов, Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – Т. 12, № 4. – С. 46-53.

47. Никифоров, В. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты / В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, Т. Я. Чернобровкина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 87-93.

48. Никоношина, Н. А. Особенности иммунного статуса, ассоциированные с формированием артериальной гипертензии у работников предприятия

нефтедобычи / Н. А. Никоношина, О. В. Долгих, Н. В. Зайцева // Российский иммунологический журнал. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 99-104.

49. Нуриева, Р.Т. COVID-19 как возможная причина нарушений сердечного ритма у коронарных больных / Р. Т. Нуриева, В. С. Протасова, Н. С. Стрекаева [и др.] // В сборнике: Week of Russian science (WeRuS-2023). Сборник материалов XII Всероссийской недели науки с международным участием, посвященной Году педагога и наставника. Редколлегия: Н.А. Наволокин, А.М. Мыльников, А.С. Федонников. – Саратов, 2023. – С. 288-289.

50. Овсянникова, А. Ki-67 и P53: прогнозирование отдаленных результатов хирургического лечения при соматотропинах гипофиза / А. Овсянникова // Актуальная эндокринология. – 2015. – № 3. – С. 6-11.

51. Осипова, О. А. Особенности течения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных пожилого и старческого возраста / О. А. Осипова, В. В. Букатов // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2020. – Т. 6, № 3. – С. 402-417.

52. Осипова, О. А. Роль циркулирующих биомаркеров у пациентов, перенесших COVID-19 / О. А. Осипова, Р. Н. Шепель, О. А. Каруцкая [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2023. – Т. 46, № 3. – С. 231-244.

53. Панасьян, А. У. Экспрессия маркёров апоптоза (P53, BCL-2, BAX) и пролиферации (KI-67, Топоизомеразы α , аргирофильных белков ядрышкообразующих районов) в норме и при немелкоклеточном раке лёгкого и их взаимосвязь с некоторыми клинико-морфологическими параметрами / А. У. Панасьян, Д. С. Кобяков, А. М. Авдалян [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 153-157.

54. Пинчук, Т. В. Механизмы поражения печени при COVID-19 / Т. В. Пинчук, Н. В. Орлова, Т. Г. Суранова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – Т. 1, № 19. – С. 39-46.

55. Платонова, Т. А. Особенности формирования гуморального иммунитета у лиц с различными клиническими проявлениями COVID-19 / Т. А. Платоно-

ва, А. А. Голубкова, Е. А. Карбовничая [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. – щТ. 20, № 1. – С. 20-25.

56. Попов, К. А. Проблема перекрестного риска прогрессирования артериальной гипертензии, синдрома обструктивного апноэ сна и COVID-19 / К. А. Попов, Ю. В. Булаева, С. А. Ермасова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 2S. – С. 5334.

57. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 03.02.2015 №36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения».

58. Пшеничная, Н. Ю. COVID-19 – новая глобальная угроза человечеству / Н. Ю. Пшеничная, Е. И. Веселова, Д. А. Семенова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2020. – д№ 1. – С. 6-13.

59. Райхельсон, К. Л. Экспрессия BCL-2 в ткани печени пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени и хроническим гепатитом / К. Л. Райхельсон, В. Е. Карев, Н. В. Марченко [и др.] // С. Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 14-19.

60. Сайганов, С. А. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ / С.А. Сайганов, В. И. Мазуров, И. Г. Бакулин [и др.] // Вестн. Северо-Западного государственного мед. университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 27-38.

61. Сваровская, А. В. Индекс коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у пациентов с COVID-19 / А. В. Сваровская, А. О. Шабельский, А. В. Левшин // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 4711.

62. Сеничкин, В. В. Таргетирование белков семейства BCL-2: ЧТО, ГДЕ, КОГДА? / В. В. Сеничкин, Н. В. Первушин, А. П. Зуев [и др.] // Биохимия. – 2020. Т. 85, № 10. – С. 1421-1441.

63. Смирнов, В. С. Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции / В. С. Смирнов, А. А. Тоголян // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 446-458.

64. Сокологорский, С. В. Факторы риска и методы прогнозирования клинического исхода COVID-19 (обзор) / С. В. Сокологорский, А. М. Овечкин, И. В. Хапов [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 31-38.
65. Сомова, Л. М. Клинико-морфологические проявления дисфункции иммунной системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Л. М. Сомова, Е. А. Коцюрбий, Е. И. Дробот [и др.] // *Клиническая и экспериментальная морфология*. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 11-20.
66. Степанова, Н. Ю. Нарушение памяти у лиц пожилого возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) / Н. Ю. Степанова, Г. М. Барсаева // *Смоленский медицинский альманах*. – 2021. – № 3. – С. 103-104.
67. Струтынская, А. Д. Значение клинико-рентгенологических показателей для прогнозирования краткосрочных исходов и прогрессирования COVID-19 / А. Д. Струтынская, М. А. Карнаушкина, И. Е. Тюрин [и др.] // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 66-75.
68. Струтынская, А. Д. Прогностическое значение рентгенологических и лабораторных биомаркеров для оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 / А. Д. Струтынская, М. А. Карнаушкина, Л. И. Дворецкий [и др.] // *Вестник рентгенологии и радиологии*. – 2022. – Т. 103, № 4-6. – С. 78-87.
69. Стулова, М. В. Сравнительный клинико-лабораторный анализ COVID-19 ассоциированной пневмонии с внебольничной пневмонией бактериальной этиологии / М. В. Стулова, И. А. Кудряшева, О. С. Полунина [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2020. – № 3. – С. 134.
70. Федосеева, Д. О. Гипертоническая болезнь после среднетяжелой новой коронавирусной инфекции. Результаты шестимесячного наблюдения / Д. О. Федосеева, И. М. Соколов, Ю. Г. Шварц // *Российский кардиологический журнал*. – 2023. – Т. 28, № S2. – С. 23-30.
71. Хадарцев А. А., Токарев А. Р. Реабилитация после перенесенного нового инфекционного заболевания COVID-19. Тула, 2021.
72. Хадарцев, А. А. Закономерности формирования максимума эпидемического процесса COVID-19 в России в начале 2022 года / А. А. Хадарцев, А. В.

Волков // В сборнике: Приоритетные направления развития науки и технологий. доклады XXX международной науч.-практич. конф. Под общ. ред. В.М. Панарина. – 2022. – С. 121-131.

73. Харченко, Е. П. Коронавирус SARS-CoV-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии / Е. П. Харченко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 13-30.

74. Хромушин, В. А. Анализ смертности населения Тульской области при хронической ишемической болезни сердца с COVID-19 в 2020-2021 годах / В. А. Хромушин, Р. В. Грачев, О. Н. Борисова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 49-54.

75. Челакова, Ю. А. Особенности иммунного статуса рабочих нефтехимического производства с патологией сердечно-сосудистой системы / Ю. А. Челакова, О. В. Долгих // Здоровье населения и среда обитания. – 2020. – Т. 5, № 326. – С. 47-51.

76. Черданцева, Т. М. Экспрессия ингибитора апоптоза BCL-2 при почечно – клеточном раке / Т. М. Черданцева, И. П. Бобров, В. В. Климачев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7-2. – С. 415-419

77. Чернышева, Е. Н. Индуктор апоптоза – белок P53 и инсулинорезистентность при метаболическом синдроме / Е. Н. Чернышева, Т. Н. Панова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2 (131). – С. 186-190.

78. Чичкова, В. В. Организация амбулаторной помощи пациентам с сахарным диабетом в условиях пандемии COVID-19 с применением телемедицинских технологий / В. В. Чичкова, М. А. Шаповалова, М. А. Чичкова [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 334-342.

79. Чуканова, А. С. Применение сывороточных биомаркеров повреждения, апоптоза и нейротрофичности в оценке прогноза ишемического инсульта / А. С. Чуканова, М. Ш. Гулиева, Е. И. Чуканова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2022. – Т. 122(8-2). – С. 48-53.

80. Шаповалова, М. А. Социально-медицинский профиль населения в вопросах организации психолого-психотерапевтической и психиатрической помощи

/ М. А. Шаповалова, М. Е. Левин, Ю. П. Бойко [и др.] // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2023. – Т. 42, № 3. – С. 229-235.

81. Шляхто, Е. В. Применение статинов, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19 / Е. В. Шляхто, Г. П. Арутюнов, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 6. – С. 4-14.

82. Шувалова, А. С. Уровень N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа у пациентов с COVID-19 с артериальной гипертензией / А. С. Шувалова, Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2023. – №1. – С. 14-18.

83. Шувалова, А. С. Уровень прокальцитонина у больных с COVID-19 на фоне артериальной гипертензии / А. С. Шувалова, Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина [и др.] // Терапия. – 2022. – № S1. – С. 74.

84. Щербак, С. Г. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 / С. Г. Щербак, Т. А. Камилова, А. С. Голота [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2022. – Т. 4, № 1. – С. 14-36.

85. Яровая, Д. В. Влияние коронавирусной инфекции на маркеры эндотелиальной дисфункции у детей при патологии почек / Д. В. Яровая, О. А. Башкина, Е. В. Красилова // Человек и его здоровье. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 4-8.

86. Aburto, S. Obesity as a Risk Factor for Severe COVID-19 in Hospitalized Patients: Epidemiology and Potential Mechanisms / S. Aburto, M. Cisterna, J. Acuña [et al.] // Healthcare (Basel). – 2022. – Vol. 10, № 10. – P. 1838.

87. Akhter, M.S. Unfolded protein response regulates P53 expression in the pulmonary endothelium / M. S. Akhter, M. A. Uddin, N. Barabutis [et al.] // J Biochem Mol Toxicol. – 2019. – Vol. 33, № 10. – P. e22380.

88. AlGhatrif, M. The dilemma of coronavirus disease 2019, aging, and cardiovascular disease: insights from cardiovascular aging science / M. AlGhatrif, O. Cingolani, E. G. Lakatta [et al.] // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5. – P. 747-748.

89. Al-Mosawi, A. J. The pattern of COVID-19 disease in Iraq during the year 2020 / A. J. Al-Mosawi // Sch. Int J. Anat. Physiol. – 2021. – Vol. 4. – P. 127-134.

90. Altintop, S. E. COVID-19 in elderly: Correlations of viral load, clinical course, laboratory parameters, among patients vaccinated with CoronaVac. / S. E. Altintop, T. Unalan-Altintop, M. Cihangiroglu [et al.] // *Acta Microbiol Immunol Hung.* – 2022. – Vol. 69, № 4. – P. 277-282.
91. Alves, V. P. Factors Associated with Mortality among Elderly People in the COVID-19 Pandemic (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-Analysis / V. P. Alves, F. G. Casemiro, B. G. Araujo [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2021. – Vol. 18, № 15. – P. 8008.
92. André, S. Low quantity and quality of anti-spike humoral response is linked to CD4 T-cell apoptosis in COVID-19 patients / S. André, M. A. da Silva, M. Picard [et al.] // 2022. – Vol. 13(8). – P. 741.
93. André, S. T cell apoptosis characterizes severe COVID-19 disease / S. André, M. Picard, R. Cezar [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2022. – Vol. 29, № 8. – P. 1486-1499.
94. Andrews, N. Duration of protection against mild and severe disease by COVID-19 vaccines / N. Andrews, E. Tessier, J. Stowe [et al.] // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol. 386, № 4. – P. 340-350.
95. Ashkenazi, A. From basic apoptosis discoveries to advanced selective BCL-2 family inhibitors / A. Ashkenazi, W. J. Fairbrother, J. D. Levenson [et al.] // *Nat Rev Drug Discov.* – 2017. – Vol. 16, №4. – P. 273-284.
96. Aspatwar, A. Tuberculosis vaccine BCG: the magical effect of the old vaccine in the fight against the COVID-19 pandemic / A. Aspatwar, W. Gong, S. Wang [et al.] // *Int. Rev. Immunol.* – 2022. – Vol. 41. – P. 283-296.
97. Axfors, C. Infection fatality rate of COVID-19 in community-dwelling elderly populations / C. Axfors, J. P. A. Ioannidis // *Eur J Epidemiol.* – 2022. – Vol. 37, № 3. – P. 235-249.
98. Barabutis, N. Heat shock protein 90 inhibition in the inflamed lungs / N. Barabutis // *Cell Stress Chaperones.* – 2020. – Vol. 25, № 2. – P. 195-197.
99. Barabutis, N. P53 in acute respiratory distress syndrome / N. Barabutis // *Cell Mol Life Sci.* – 2020. – Vol. 77, № 22. – P. 4725-4727.

100. Barazzoni, R. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection / R. Barazzoni, S. C. Bischoff, J. Breda [et al.] // *Clin Nutr.* – 2020. – Vol. 39. – P. 1631-1638.
101. Barbaro, R. P. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry / R. P. Barbaro, G. Maclaren, P. S. Boonstra [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396. – P. 1071-1078.
102. Bassatne, A. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis / A. Bassatne, M. Basbous, M. Chakhtoura [et al.] // *Metabolism.* – 2021. – Vol. 119. – P. 154753.
103. Baum, U. Effectiveness of vaccination against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 hospitalisation among Finnish elderly and chronically ill - an interim analysis of a nationwide cohort study / U. Baum, E. Poukka, A. A. Palmu [et al.] // *PLoS ONE.* – 2021. – Vol. 16, № 11. – P. e0258704.
104. Bedock, D. Prevalence and severity of malnutrition in hospitalized COVID-19 patients / D. Bedock, P. Bel Lassen, A. Mathian [et al.] // *Clin Nutr ESPEN.* – 2020. – Vol. 40. – P. 214-219.
105. Beigel, J. H. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report / J. H. Beigel, K. M. Tomashek, L. E. Dodd [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383. – P. 1813-1826.
106. Bellesi, S. Increased CD95 (Fas) and PD-1 expression in peripheral blood T lymphocytes in COVID-19 patients / S. Bellesi, E. Metafuni, S. Hohaus [et al.] // *Br J Haematol.* – 2020. – Vol. 191, № 2. – P. 207-211.
107. Berlit, P. Neurological manifestations of COVID-19 – guideline of the German society of neurology / P. Berlit, J. Bosel, G. Gahn [et al.] // *Neurol Res Pract.* – 2020. – Vol. 2. – P. 51.
108. Bordoni, V. The unbalanced P53/SIRT1 axis may impact lymphocyte homeostasis in COVID-19 patients / V. Bordoni, E. Tartaglia, A. Sacchi [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2021. – Vol. 105. – P. 49-53.

109. Callard, F. How and why patients made Long COVID / F. Callard, E. Perego // *Soc. Sci. Med.* – 2020. – Vol. 268. – P. 113426.
110. Cardozo, C. M. Viral strategies for circumventing P53: the case of severe acute respiratory syndrome coronavirus / C. M. Cardozo, P. Hainaut // *Curr Opin Oncol.* – 2021. – Vol. 33, № 2. – P. 149-158.
111. Carfi, A. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324. – P. 603-5.
112. Caro-Gómez, L. A. Anti-apoptotic BCL-2 protein in apo and holo conformation anchored to the membrane: comparative molecular dynamics simulations / L. A. Caro-Gómez, J. L. Rosas-Trigueros, E. Mixcoha [et al.] // *J Biomol Struct Dyn.* – 2023. – Vol. 41, № 13. – P. 6074-6088.
113. Casoli, T. SARS-CoV-2 Morbidity in the CNS and the Aged Brain Specific Vulnerability / T. Casoli // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 7. – P. 3782.
114. Chang, C.C. Associations of BCL-2 rs956572 genotype groups in the structural covariance network in early-stage Alzheimer's disease / C. C. Chang, Y. T. Chang, C. W. Huang [et al.] // *Alzheimers Res Ther.* – 2018. – Vol. 10, №1. – P.17.
115. Chao, D.T. BCL-2 family: regulators of cell death / D. T. Chao, S. J. Korsmeyer // *Annu Rev Immunol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 395-419.
116. Chau, T. N. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases / T. N. Chau, K. C. Lee, H. Yao [et al.] // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 39. – P. 302-310.
117. Chen, C. W. S. Assessing government policies' impact on the COVID-19 pandemic and elderly deaths in East Asia / C. W. S. Chen, M. K. P. So, F-Ch. Liu [et al.] // *Epidemiol Infect.* – 2022. – Vol. 150. – P. e161.
118. Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong[et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 507-513.
119. Chu, H. Coronaviruses exploit a host cysteine-aspartic protease for replication / Chu H., Hou Y., Yang D. [et al.] // *Nature.* – 2022. – Vol. 609, № 7928. – P. 785-792.

120. Chu, S. H. Correlation between SATB1 and BCL-2 expression in human glioblastoma multiforme / S. H. Chu, Y. B. Ma, D. F. Feng [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2013. – Vol. 7, № 1. – P. 139-43.
121. Colmenero, I. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases / I. Colmenero, C. Santonja, M. Alonso-Riaño [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2020. – Vol. 183, № 4. – P. 729-737.
122. Conte, C. Possible Link between SARS-CoV-2 Infection and Parkinson's Disease: The Role of Toll-Like Receptor 4 / C. Conte // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – P. 7135.
123. Couderc, A-L. Centenarians in nursing homes during the COVID-19 pandemic Aging (Albany NY) // A-L. Couderc, F. Correard, E. Nouguerède [et al.] // 2021. – Vol. 13, № 5. – P. 6247-6257.
124. Coutard, B. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade / B. Coutard, C. Valle, X. de Lamballerie [et al.] // *Antivir. Res.* – 2020. – Vol. 176. – P. 104742.
125. Cui, D. The Cross Talk between P53 and mTOR Pathways in Response to Physiological and Genotoxic Stresses / D. Cui, R. Qu, D. Liu [et al.] // *Front. Cell. Dev. Biol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 775507.
126. Dandan, L. Clinical characteristics of cancer patients with COVID-19 and suggestions for patients management strategy during the epidemic novel coronavirus period / L. Dandan, C. Biao, L. Yue[et al.] // *Modern Oncology Medicine.* – 2020. – Vol. 28(17). – P. 3096-98.
127. D'Arcy, M. S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy / M. S. D'Arcy // *Cell Biol Int.* – 2019. – Vol. 43, № 6. – P. 582-592.
128. De Virgiliis, F. Lung innervation in the eye of a cytokine storm: Neuroimmune interactions and COVID-19 / F. De Virgiliis, S. Di Giovanni // *Nat Rev Neurol.* – 2020. – Vol. 16, № 11. – P. 645-52.

129. De Vito, A. Clinical features, laboratory findings and predictors of death in hospitalized patients with COVID-19 in Sardinia, Italy / A. De Vito, N. Geremia, V. Fiore [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2020. – Vol. 24, № 14. – P. 7861-7868.
130. Delbridge, A. R. Thirty years of BCL-2: translating cell death discoveries into novel cancer therapies / A. R. Delbridge, S. Grabow, A. Strasser [et al.] // *Nat Rev Cancer.* – 2016. – Vol. 16, №2. – P. 99-109.
131. Dincer, Y. Circulating P53 and cytochrome c levels in acute myocardial infarction patients / Y. Dincer, S. Himmetoglu, E. Bozcali [et al.] // *J Thromb Thrombolysis.* – 2010. – Vol. 29, № 1. – P. 41-5.
132. Donia A. Apoptosis induced by SARS-CoV-2: can we target it? / A. Donia, H. Bokhari // *Apoptosis.* – 2021. – Vol. 26, № 1-2. – P. 7-8.
133. Estaquier, J. The mitochondrial pathways of apoptosis / J. Estaquier, F. Vallette, J. L. Vayssiere [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2012. – Vol. 942. – P. 157-83.
134. Frontera, J. A. Toxic metabolic encephalopathy in hospitalized patients with COVID-19 / J. A. Frontera, K. Melmed, T. Fang [et al.] // *Neurocrit Care.* – 2021. – Vol. 35, № 3. – P. 693-706.
135. Fung, S.Y. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses / S. Y. Fung, K. S. Yuen, Z. W. Ye [et al.] // *Emerg Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 558-570.
136. Fung, T. S. Human coronavirus: host-pathogen interaction / T. S. Fung, D. X. Liu // *Annu Rev Microbiol.* – 2019. – Vol. 73. – P. 529-57.
137. Gallo Marin, B. Predictors of COVID-19 severity: A literature review / B. Gallo Marin, G. Aghagoli, K. Lavine [et al.] // *Rev Med Virol.* – 2021. – Vol. 31, № 1. – P. 1-10.
138. Gallo, A. How can Biology of Aging Explain the Severity of COVID-19 in Older Adults / A. Gallo, E. Pero, S. Pellegrino [et al.] // *Clin Geriatr Med.* – 2022. – Vol. 38, № 3. – P. 461-472.
139. Gandhi, R. T. Mild or moderate Covid-19 / R. T. Gandhi, J. B. Lynch, C. Del Rio // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 18. – P. 1757-1766.

140. Gao, L. TNAP inhibition attenuates cardiac fibrosis induced by myocardial infarction through deactivating TGF- β 1/Smads and activating P53 signaling pathways / L. Gao, L. Y. Wang, Z. Q. Liu [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 44.
141. Gerdes, E. O. W. Role of senescence in the chronic health consequences of COVID-19/ E. O. W. Gerdes, G. Vanichkachorn, B. P. Verdoorn [et al.] // *Transl Res.* – 2022. – Vol. 241. – P. 96-108.
142. Goërtz, Y.M.J. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: The post-COVID-19 syndrome? / Y. M. J. Goërtz, M. Van Herck, J. M. Delbressine[et al.] // *ERJ Open Res.* – 2020. – Vol. 6. – P. 00542-02020.
143. Gottlieb, T. M. Oren M. P53 and apoptosis / T. M. Gottlieb // *Semin Cancer Biol.* – 1998. – Vol. 8, № 5. – P. 359-68.
144. Granda, E. C. Covid-19 in elderly: Why are they more vulnerable to the new coronavirus? / E. C. Granda, S. G. S. Cunha, K.F.C. Silva Michele Fabiana da Campos [et al.] // *Braz. J. Dev.* – 2021. – Vol. 7. – P.10.
145. Grandgirard, D. Alphaviruses induce apoptosis in BCL-2-overexpressing cells: evidence for a caspase-mediated, proteolytic inactivation of BCL-2 / D. Grandgirard, E. Studer, L. Monney [et al.] // *EMBO J.* – 1998. – Vol. 17, № 5. – P. 1268-78.
146. Greenhalgh, T. Management of post-acute COVID-19 in primary care / T. Greenhalgh, M. Knight, C. A'Court[et al.] // *BMJ.* – 2020. – Vol. 370. – P. m3026.
147. Gu, Y. Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1beta converting enzyme / Y. Gu, K. Kuida, H. Tsutsui [et al.] // *Science.* – 1997. – Vol. 275. – P. 206-9.
148. Gudkov, A. V. Inflammation and P53: A Tale of Two Stresses / A. V. Gudkov, K. V. Gurova, E. A. Komarova // *Genes Cancer.* – 2011. – Vol. 2, № 4. – P. 503-16.
149. Guo, B. A novel pro-apoptotic member of the BCL-2 family / B. Guo, A. Godzik, J. C. Reed // *J Biol Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 4. – P. 2780-5.

150. Guo, Y. R. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status / Y. R. Guo, Q. D. Cao, Z. S. Hong [et al.] // *Mil Med Res.* – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 11.
151. Gusev, E. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19 / E. Gusev, A. Sarapultsev, L. Solomatina [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 1716.
152. Haljasmägi, L. Longitudinal proteomic profiling reveals increased early inflammation and sustained apoptosis proteins in severe COVID-19 / L. Haljasmägi, A. Salumets, A. P. Rumm [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 20533.
153. Harford, J. B. TP53 Gene Therapy as a Potential Treatment for Patients with COVID-19 / J. B. Harford, S. S. Kim, K. F. Pirollo [et al.] // *Viruses.* – 2022. – Vol. 14(4). – P. 739.
154. Henrina, J. COVID-19 and misinformation: how an infodemic fueled the prominence of vitamin D / J. Henrina, M. Lim, R. Pranata // *Br J Nutr.* – 2020. – Vol. 1. – P. 6.
155. Henry, B. M. Cytokeratin 18 cell death assays as biomarkers for quantification of apoptosis and necrosis in COVID-19: a prospective, observational study / B. M. Henry, I. Cheruiyot, S. W. Benoit [et al.] // *J Clin Pathol.* – 2022. – Vol. 75, № 6. – P. 410-415.
156. Hippisley-Cox, J. Risk prediction of COVID-19 related death and hospital admission in adults after COVID-19 vaccination: national prospective cohort study / J. Hippisley-Cox, C. A. Coupland, N. Mehta [et al.] // *BMJ.* – 2021. – Vol. 374. – P. 2244.
157. Hogquist K. A. Interleukin 1 is processed and released during apoptosis / K. A. Hogquist, M. A. Nett, E. R. Unanue [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1991. – Vol. 88. – P. 8485-9.
158. Ioannidis, J. P. A. Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. *Bull World Health Organ* / J. P. A. Ioannidis// 2021. – Vol. 99. – P. 19-33F.

159. Jeong, G. U. SARS-CoV-2 Infection of Microglia Elicits Proinflammatory Activation and Apoptotic Cell Death / G. U. Jeong, J. Lyu, K-D. Kim [et al.] // *Microbiol Spectr.* – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. e0109122.
160. Jose, R. J. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation / R. J. Jose, A. Manuel // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8, № 6. – P. e46-e47.
161. Kaloni, D. BCL-2 protein family: attractive targets for cancer therapy / D. Kaloni, S. T. Diepstraten, A. Strasser [et al.] // *Apoptosis.* – 2023. – Vol. 28, № 1-2. – P. 20-38.
162. Karki, R. Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes / R. Karki, B. R. Sharma, S. Tuladhar [et al.] // *Cell.* – 2021. – Vol. 184. – P. 149-e117.
163. Katsura, H. Human Lung Stem Cell-Based Alveolospheres Provide Insights into SARS-CoV-2-Mediated Interferon Responses and Pneumocyte Dysfunction / H. Katsura, V. Sontake, A. Tata [et al.] // *Cell Stem Cell.* – 2020. – Vol. 27, № 6. – P. 890-904.e8.
164. Kluck, R. M. The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for BCL-2 regulation of apoptosis / R. M. Kluck, E. Bossy-Wetzel, D. R. Green [et al.] // *Science.* – 1997. – Vol. 275, № (5303). – P. 1132-6.
165. Knopp, P. Presenting features of COVID-19 in older people: Relationships with frailty, inflammation and mortality / P. Knopp, A. Miles, T. E. Webb [et al.] // *Eur. Geriatr. Med.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1089-1094.
166. Kovács, P. The role of apoptosis in the complex pathogenesis of the most common obstetrics and gynaecology diseases / P. Kovács, J. G. Joó, T V. amás [et al.] // *Physiol Int.* – 2020. – Vol. 107, № 1. – P. 106-119.
167. Krishnamachary, B. Extracellular vesicle-mediated endothelial apoptosis and EV-associated proteins correlate with COVID-19 disease severity / B. Krishnamachary, C. Cook, A. Kumar [et al.] // *J Extracell Vesicles.* – 2021. – Vol. 10, № 9. – P. e12117.

168. Kubra, K. T. P53 versus inflammation: an update / K. T. Kubra, M. S. Akhter, M. A. Uddin [et al.] // *Cell Cycle*. – 2020. – Vol. 19, № 2. – P. 160-162.
169. Kyriakopoulos, A. M. Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) Activation, P53, and Autophagy Inhibition Characterize the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Protein Induced Neurotoxicity / A. M. Kyriakopoulos, G. Nigh, P. A. McCullough [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 12. – P. e32361.
170. Lahalle, A. The P53 Pathway and Metabolism: The Tree that Hides the Forest / A. Lahalle, M. Lacroix, De Blasio [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 113.
171. Leo, F. COVID-19: a pneumological point of view - long-term sequelae of COVID-19 - implications for follow-up in respiratory medicine / F. Leo, D. Wormanns, C. Grohe // *Dtsch Med Wochenschr*. – 2020. – Vol. 145. – P. 1086-1092.
172. Leonardi, A. J. Akt-Fas to Quell Aberrant T Cell Differentiation and Apoptosis in Covid-19 / A. J. Leonardi, R. B. Proenca // *Front Immunol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 600405.
173. Letko, M. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses / M. Letko, A. Marzi, V. Munster // *Nat. Microbiol*. – 2020. – Vol. 5. – P. 562-569.
174. Levin, A. T. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications / A. T. Levin, W. P. Hanage, N. Owusu-Boaitey [et al.] // *Eur J Epidemiol*. – 2020. – Vol. 35, № 12. – P. 1123-1138.
175. Li, F. SARS-CoV-2 spike promotes inflammation and apoptosis through autophagy by ROS-suppressed PI3K/AKT/mTOR signaling / F. Li, J. Li, P. H. Wang [et al.] // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. – 2021. – Vol. 1867, № 12. – P. 166260.
176. Li, S. SARS-CoV-2 triggers inflammatory responses and cell death through caspase-8 activation / S. Li, Y. Zhang, Z. Guan [et al.] // *Signal Transduct Target Ther*. – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 235.

177. Li, F. SARS-CoV-2 spike promotes inflammation and apoptosis through autophagy by ROS-suppressed PI3K/AKT/mTOR signaling / F. Li, J. Li, P-H. Wang / *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* – 2021. – Vol. 1867, № 12. – P. 166260.
178. Li, L. Q. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis / L. Q. Li, T. Huang, Y. Q. Wang [et al.] // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 6. – P. 577-583.
179. Li, Q. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 13. – P. 1199-1207.
180. Li, Q. A Review of the Current Status of Clinical Management of COVID-19 in the Elderly / Q. Li, Ch. Zhao // *Med Sci Monit.* – 2021. – Vol. 27. – P. e930278.
181. Li, X. Cell deaths: Involvement in the pathogenesis and intervention therapy of COVID-19 / X. Li, Z. Zhang, Z. Wang [et al.] // *Signal Transduct Target Ther.* – 2022. – Vol. 7, № 1. – P. 186.
182. Liotta, E. M. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients / E. M. Liotta, A. Batra, J. R. Clark [et al.] // *Ann Clin Transl Neurol.* – 2020. – Vol. 7. – P. 2221-30.
183. Liu, Yu-H. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19 / Yu-H. Liu, Ye-R. Wang, Q-H. Wang [et al.] // *Mol Neurodegener.* – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 48.
184. Lodi, G. Cell cycle block by P53 activation reduces SARS-CoV-2 release in infected alveolar basal epithelial A549-hACE2 cells / G. Lodi, V. Gentili, F. Casciano [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1018761.
185. Lorente, L. Blood concentrations of proapoptotic sFas and antiapoptotic Bcl2 and COVID-19 patient mortality / L. Lorente, M. M. Martín, A. F. González-Rivero [et al.] // *Expert Rev Mol Diagn.* – 2021. – Vol. 21, № 8. – P. 837-844.
186. Lu, L. Melatonin Ameliorates MI-Induced Cardiac Remodeling and Apoptosis through a JNK/P53-Dependent Mechanism in Diabetes Mellitus / L. Lu, J. Ma, M. Sun [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2020. – P. 1535201.

187. Lu, R. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10224. – P. 565-574.

188. Mangge, H. Increased Kynurenine Indicates a Fatal Course of COVID-19 / H. Mangge, M. Herrmann, A. Meinitzer [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. – Vol. 7, № 10(12). – P. 1960

189. Mathur, R. Ethnic differences in SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related hospitalisation, intensive care unit admission, and death in 17 million adults in England: an observational cohort study using the opensafely platform / R. Mathur, C. T. Rentsch, C. E. Morton [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397, № 10286. – P. 1711-1724.

190. Mauvais-Jarvis, F. Aging, male sex, obesity, and metabolic inflammation create the perfect storm for COVID-19 / F. Mauvais-Jarvis // *Diabetes*. – 2020. – Vol. 69, № 9. – P. 1857-1863.

191. McGonagle, D. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease / D. McGonagle, K. Sharif, A. O'Regan [et al.] // *Autoimmun Rev*. – 2020. – Vol. 19, № 6. – P. 102537.

192. Men, H. The regulatory roles of P53 in cardiovascular health and disease / H. Men, H. Cai, Q. Cheng [et al.] // *Cell Mol Life Sci*. – 2021. – Vol. 78, № 5. – P. 2001-2018.

193. Milani, D. P53/NF- κ B Balance in SARS-CoV-2 Infection: From OMICs, Genomics and Pharmacogenomics Insights to Tailored Therapeutic Perspectives (COVIDomics) / D. Milani, L. Caruso, E. Zauli [et al.] // *Front Pharmacol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 871583.

194. Murphy A. M. Atkins Induction of apoptosis in BCL-2-expressing rat prostate cancer cells using the Semliki Forest virus vector / A. M. Murphy, B. J. Sheahan, G. J. Atkins [et al.] // *Int J Cancer*. – 2001. – Vol. 94, № 4. – P. 572-578.

195. Najjar-Debbiny, R. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients / R. Najjar-Debbiny, N. Gronich, G. Weber [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2023. – Vol. 76, № 3. – P. e342-e349.

196. Nkengasong, J. China's response to a novel coronavirus stands in stark contrast to the 2002 SARS outbreak response / J. Nkengasong // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26. – P. 310-311.
197. Niu, J. Lymphopenia as a Predictor for Adverse Clinical Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19: A Single Center Retrospective Study of 4485 Cases / J. Niu, C. Sareli, D. Mayer [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 700.
198. Nkengasong, J. China's response to a novel coronavirus stands in stark contrast to the 2002 SARS outbreak response / J. Nkengasong // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26. – P. 310-311.
199. O'Driscoll, M. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2 / M. O'Driscoll, G. R. Dos Santos, L. Wang [et al.] // *Nature.* – 2021. – Vol. 590. – P. 140-5.
200. Ozonoff, A. Phenotypes of disease severity in a cohort of hospitalized COVID-19 patients: Results from the IMPACC study / A. Ozonoff, J. Schaenman, N. D. Jayavelu [et al.] // *EBioMedicine.* – 2022. – Vol. 83. – P. 104208.
201. Papadopoulos, V. Why does COVID-19 kill more elderly men than women? Is there a role for testosterone? / V. Papadopoulos, L. Li, M. Samplaski [et al.] // *Andrology.* – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 65-72.
202. Papazoglu, C. P53: at the crossroad between cancer and ageing / C. Papazoglu, A.A. Mills // *J Pathol.* – 2007. – Vol. 211, № 2. – P. 124-33.
203. Pawge, G. P53 regulated senescence mechanism and role of its modulators in age-related disorders / G. Pawge, G.L. Khatik // *Biochem Pharmacol.* – 2021. – Vol. 190. – P. 114651.
204. Piccininni, M. Use of all cause mortality to quantify the consequences of COVID-19 in Nembro, Lombardy: Descriptive study / M. Piccininni, J. L. Rohmann, L. Foresti [et al.] // *BMJ.* – 2020. – P. 369:m1835.
205. Poloni, T. E. COVID-19-related neuropathology and microglial activation in elderly with and without dementia / T. E. Poloni, V. Medici, M. Moretti [et al.] // *Brain Pathol.* – 2021. – Vol. 31 (5). – P. e12997.

206. Portt, L. Anti-apoptosis and cell survival: a review / L. Portt, G. Norman, C. Clapp [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2011. – Vol. 1813, № 1. – P. 238-259.
207. Ramaiah, M. J. mTOR inhibition and P53 activation, microRNAs: The possible therapy against pandemic COVID-19 / J. R. Mekala // *Gene Rep.* – 2020. – Vol. 20. – P. 100765.
208. Razzaghi, H. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / H. Razzaghi // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2020. – Vol. 69. – P. 343-346.
209. Ren, J. Impact of Allergic Rhinitis and Asthma on COVID-19 Infection, Hospitalization, and Mortality / J. Ren, W. Pang, Y. Luo [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2022. – Vol. 10, № 1. – P. 124-133.
210. Rina, T. Relationship between Circulating Protein P53 and High Sensitivity C-Reactive Protein in Central Obesity Men with Inflammaging / T. Rina, A. Meiliana, E. Halimah [et al.] // *The Indonesian Biomedical Journal.* – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 59-62.
211. Taghiloo, S. Apoptosis and immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes in Iranian COVID-19 patients: Clinical and laboratory characteristics / S. Taghiloo, M. Aliyali, S. Abedi [et al.] // *J Med Virol.* – 2021. – Vol. 93 (3). – P. 1589-1598.
212. Rufini, A. Senescence and aging: the critical roles of P53 / A. Rufini, P. Tucci, I. Celardo [et al.] // *Oncogene.* – 2013. – Vol. 32, № 43. – P. 5129-43.
213. Safiabadi Tali, S.H. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection / S.H. Safiabadi Tali, J.J. LeBlanc, Z. Sadiq [et al.] // *Clin Microbiol Rev.* – 2021. – Vol. 34, №3. – P. e00228-20.
214. Shereen, M. A. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses / M. A. Shereen., S. Khan, A. Kazmi [et al.] // *J Adv Res.* – 2020. – Vol. 24, № 91. – P. 98.

215. Singh, N. S2 subunit of SARS-nCoV-2 interacts with tumor suppressor protein P53 and BRCA: an in silico study / N. Singh, A. Bharara Singh // *Transl Oncol.* – 2020. – Vol. 13, № 10. – P. 100814.
216. Singhal, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) / T. Singhal // *Indian J Pediatr.* – 2020. – Vol. 87, № 4. – P. 281-286.
217. Soni, S. B-cell lymphoma-2 family proteins-activated proteases as potential therapeutic targets for influenza A virus and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2: Killing two birds with one stone? / S. Soni, Y.A. Mebratu // *Rev Med Virol.* – 2023. – Vol. 33, № 2. – P. e2411.
218. Soytaş, R. B. Does the COVID-19 seroconversion in older adults resemble the young? / R. B. Soytaş, M. Cengiz, M. S. Islamoglu [et al.] // *J Med Virol.* – 2021. – Vol. 93 (10). – P. 5777-5782.
219. Sproston, N. R. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection / N. R. Sproston, J. J. Ashworth // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 754.
220. St Sauver, J. L. Factors associated with severe COVID-19 infection among persons of different ages living in a defined midwestern US population / J. L. St Sauver, G. S. Lopes, W. A. Rocca [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2021. – Vol. 96, № 10. – P. 2528-539.
221. Su, M. Coronavirus Porcine Epidemic Diarrhea Virus Nucleocapsid Protein Interacts with P53 To Induce Cell Cycle Arrest in S-Phase and Promotes Viral Replication / M. Su, D. Shi, X. Xing [et al.] // *J Virol.* – 2021. – Vol. 95, № 16. – P. e0018721.
222. Takahashi, Y. Histone deacetylase inhibitors suppress ACE2 and ABO simultaneously, suggesting a preventive potential against COVID-19 / Y. Takahashi, A. Hayakawa, R. Sano [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 3379.
223. Talepoor, A. G. Immunosenescence in atherosclerosis: A role for chronic viral infections / A. G. Talepoor, M. Doroudchi // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 945016.
224. Tian, W. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / W. Tian, W. Jiang, J. Yao [et al.] // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 10. – P. 1875-1883.

225. Tjendra, Y. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers / Y. Tjendra, A. F. Al Mana, A. P. Espejo [et al.] // *Arch Pathol Lab Med.* – 2020. – Vol. 144, № 12. – P. 1465-1474.
226. Toraih, E. A. Association of cardiac biomarkers and comorbidities with increased mortality, severity, and cardiac injury in COVID-19 patients: a meta-regression and decision tree analysis / E. A. Toraih, R. M. Elshazli, M. H. Hussein [et al.] // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92. – P. 2473-2488.
227. Toupchian, O. The effects of resveratrol supplementation on PPAR α , p16, P53, p21 gene expressions, and sCD163/sTWEAK ratio in patients with type 2 diabetes mellitus: A double-blind controlled randomized trial / O. Toupchian, S. Abdollahi, A. Salehi-Abargouei [et al.] // *Phytother Res.* – 2021. – Vol. 35, № 6. – P. 3205-3213.
228. Traina, G. The Connection between Gut and Lung Microbiota, Mast Cells, Platelets and SARS-CoV-2 in the Elderly Patient / G. Traina // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 23. – P. 14898.
229. Tsatsakis, A. COVID-19, an opportunity to reevaluate the correlation between long-term effects of anthropogenic pollutants on viral epidemic/pandemic events and prevalence / A. Tsatsakis, D. Petrakis, T. K. Nikolouzakis [et al.] // *Food Chem Toxicol.* – 2020. – Vol. 141. – P. 111418.
230. Tsujimoto, Y. Analysis of the structure, transcripts, and protein products of BCL-2, the gene involved in human follicular lymphoma / Y. Tsujimoto, C. M. Croce // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1986. – Vol. 83, № (14). – P. 5214-8.
231. Uddin, M. A. P53 in the impaired lungs / M. A. Uddin, N. Barabutis // *DNA Repair (Amst).* – 2020. – Vol. 95. – P. 102952.
232. Vellas, C. COVID-19, virology and geroscience: A perspective / C. Vellas, P. Delobel, P. de Souto Barreto [et al.] // *J Nutr Health Aging.* – 2020. – Vol. 24(7). – P. 685-91.
233. Victorzon, M. Expression of P53 protein as a prognostic factor in patients with gastric cancer / M. Victorzon, S. Nordling, C. Haglund [et al.] // *Eur J Cancer.* – 1996. – Vol. 32A, № 2. – P. 215-20.

234. Wang, L. Evaluation of P53 gene expression by immunohistochemistry to diagnosis oral precancerous lesions / L. Wang, F. Qi, L. Hao [et al.] // *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. – 2021. – Vol. 67, № 3. – P. 158-162.
235. Wang, X. Roles of P53-Mediated Host-Virus Interaction in Coronavirus Infection / X. Wang, Y. Liu, K. Li [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol. 24, № 7. – P. 6371.
236. Wang, H. Dementia care during COVID-19 / H. Wang, T. Li, P. Barbarino [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 1190-91.
237. Wang, L. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence / L. Wang, Y. Wang, D. Ye [et al.] // *Int J Antimicrob Agents*. – 2020. – Vol. 55, № 6. – P. 105948.
238. Wang, X. Roles of P53-Mediated Host-Virus Interaction in Coronavirus Infection / X. Wang, Y. Liu, K. Li [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol. 24, № 7. – P. 6371.
239. Warren, C. F. A. BCL-2 family isoforms in apoptosis and cancer / C. F. A. Warren, M. W. Wong-Brown, N. A. Bowden // *Cell Death Dis*. – 2019. – Vol. 10, № 3. – P. 177.
240. Willis, S. The BCL-2-regulated apoptotic pathway / S. Willis, C. L. Day, M. G. Hinds [et al.] // *J Cell Sci*. – 2003. – Vol. 116(Pt 20). – P. 4053-6.
241. Wilson, W. H. Relationship of P53, BCL-2, and tumor proliferation to clinical drug resistance in non-Hodgkin's lymphomas / W. H. Wilson, J. Teruya-Feldstein, T. Fest [et al.] // *Blood*. – 1997. – Vol. 89, № 2. – P. 601-9.
242. Wirth, R. COVID-19 in old age-The geriatric perspective / R. Wirth, C. Becker, M. Djukic [et al.] // *Z Gerontol Geriatr*. – 2021. – Vol. 54, № 2. – P. 152-160.
243. Witkowski, J. M. Immunosenescence and COVID-19 / J. M. Witkowski, T. Fulop, E. Bryl [et al.] // *Mech Ageing Dev*. – 2022. – Vol. 204. – P. 111672.
244. Witkowski, J. M. Immune system aging and the aging-related diseases in the COVID-19 era / J. M. Witkowski // *Immunol Lett*. – 2022. – Vol. 243. – P. 19-27.

245. Xiong, Y. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients / Y. Xiong, Y. Liu, L. Cao [et al.] // *Emerg Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 761-770.
246. Xiong, Q. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study / Q. Xiong, M. Xu, J. Li [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2021. – Vol. 27. – P. 89-95.
247. Yan, Y. Prevention and control management of geriatric ward in military hospital during COVID-19 period / Y. Yan, W. Jiajia, W. Wenni [et al.] // *Military Medical Journal of Southeast China.* – 2020. – Vol. 22(4). – P. 434-35.
248. Yang, J. Prevention of apoptosis by BCL-2: release of cytochrome c from mitochondria blocked / J. Yang, X. Liu, K. Bhalla [et al.] // *Science.* – 1997. – Vol. 275, № 5303. – P. 1129-32.
249. Yang, J. C-reactive protein augments hypoxia-induced apoptosis through mitochondrion-dependent pathway in cardiac myocytes / J. Yang, J. Wang, S. Zhu [et al.] // *Mol Cell Biochem.* – 2008. – Vol. 310(1-2). – P. 215-26.
250. Yang, R. Lianhuaqingwen alleviates P53-mediated apoptosis in alveolar epithelial cells to prevent LPS-induced ALI / R. Yang, H. Yang, W. Li [et al.] // *J Pharm Pharmacol.* – 2022. – Vol. 74, № 8. – P. 1117-1124.
251. Yang, Y. SARS-CoV-2 membrane protein causes the mitochondrial apoptosis and pulmonary edema via targeting BOK / Y. Yang, Y. Wu, X. Meng [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2022. – Vol. 29, № 7. – P. 1395-1408.
252. Yang, X. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang, Y. Yu, J. Xu [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8. – P. 475-81.
253. Yang, Y. SARS-CoV-2 membrane protein causes the mitochondrial apoptosis and pulmonary edema via targeting BOK / Y. Yang, Y. Wu, X. Meng [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2022. – Vol. 29, № 7. – P. 1395-1408.

254. Yanming, L. Consensus of experts in diagnosis and treatment of senile COVID-19 / L. Yanming, S. Hong // *Journal of Chinese Physicians*. – 2020. – Vol. 22, № 2. – P. 161-65.
255. Yapasert, R. Coronavirus Infection-Associated Cell Death Signaling and Potential Therapeutic Targets / R. Yapasert, P. Khaw-On, R. Banjerdpongchai // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26, № (24). – P. 7459.
256. Zhang, X. Targeting anti-apoptotic BCL-2 family proteins for cancer treatment / X. Zhang, X. Liu, D. Zhou [et al.] // *Future Med Chem*. – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 563-565.
257. Zhang, X. W. C-reactive protein induced human endothelium cells apoptosis is associated with BCL-2/Bax gene expression changes / X. W. Zhang, J. B. Ge, H. Pan [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. – 2006. – Vol. 34, № 7. – P. 639-42.
258. Zhang, Y. A tissue- and gender-specific regulation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 by P53 in pigs / Y. Zhang, G. Niu, T. Flisikowska[et al.] // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2021. – Vol. 553. – P. 25-29.
259. Zhang, Y. Online ahead of print. SARS-CoV-2 spike protein promotes RPE cell senescence via the ROS/P53/P21 pathway / Y. Zhang, X. Peng, M. Xue [et al.] // *Biogerontology*. – 2023. – Vol. 4. – P. 1-15.
260. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1054-1062.
261. Zhou, P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X. L. Yang, X. G. Wang [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 579, № 7798. – P. 270-273.
262. Zhu, L. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes / L. Zhu, Z. G. She, X. Cheng [et al.] // *Cell Metab*. – 2020. – Vol. 31, № 6. – P. e1063.