

# **ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АССОЦИИРОВАННЫЙ АПОПТОЗ-ИНДУЦИРУЮЩИЙ ЛИГАНД У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Папичев Е. В.<sup>1</sup>,  
Сивордова Л. Е.<sup>1</sup>,  
Ахвердян Ю. Р.<sup>1</sup>,  
Полякова Ю. В.<sup>1</sup>,  
Александрова Н. В.<sup>1</sup>,  
Заводовский Б. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Лаборатория методов лечения и профилактики заболеваний суставов и Лаборатория функциональных методов исследования, ультразвуковой диагностики и восстановительной терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»

## **TUMOR NECROSIS FACTOR RELATED APOPTOSIS-INDUCING LIGAND IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES**

Papichev E. V. <sup>a</sup>,  
Sivordova L. E. <sup>a</sup>,  
Akhverdyan Y. R. <sup>a</sup>,  
Polyakova Y. V. <sup>a</sup>,  
Aleksandrova N. V. <sup>a</sup>,  
Zavodovsky B. V. <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratory of Methods for Treatment and Prevention of Joint Diseases and Laboratory of Functional Research Methods, Ultrasound Diagnostics and Rehabilitation Therapy of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky»

## Резюме

**Введение.** Нарушение иммунологической толерантности и дисрегуляция механизмов программируемой гибели клеток рассматриваются как ключевые звенья иммунопатогенеза аутоиммунных ревматических заболеваний. Фактор некроза опухоли-ассоциированный лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL) представляет собой важный иммунорегуляторный медиатор, участвующий в элиминации аутореактивных лимфоцитов, поддержании иммунного гомеостаза и модуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа. Помимо индукции апоптоза, TRAIL способен активировать сигнальные пути, связанные с продукцией провоспалительных цитокинов и поддержанием хронического воспаления. Несмотря на имеющиеся данные о его биологических функциях, роль данного медиатора в иммунопатогенезе ревматологических заболеваний остается недостаточно изученной. **Цель.** Оценить уровень TRAIL у пациентов с ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ) и анкилозирующим спондилитом (АС), а также определить его взаимосвязь с клиническими и лабораторными характеристиками заболеваний. **Материалы и методы.** В пилотное исследование включены 73 человека, среди которых были пациенты с 18 пациентов с РА, 29 – СКВ, 16 – АС и 9 условно здоровых лиц. Всем участникам проведено клиническое обследование, лабораторная диагностика и определение сывороточного уровня исследуемого белка методом иммуноферментного анализа. Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием методов сравнительного и корреляционного анализа, а также анализа диагностической эффективности. **Результаты.** У пациентов с РА выявлен статистически значимо более высокий уровень исследуемого белка по сравнению со здоровыми лицами, а также пациентами с СКВ и АС. При СКВ и АС значимых отличий от группы контроля не обнаружено. У пациентов с СКВ повышение уровня белка ассоциировалось с поражением суставов, что вероятно обусловлено специфическим генетическим и иммунологическим фенотипом данного клинического проявления. Анализ диагностической эффективности показал высокую способность исследуемого показателя различать пациентов с РА и другие группы обследованных. **Выводы.** У пациентов с РА выявлено повышение сывороточного уровня TRAIL по сравнению со здоровыми лицами, пациентами с СКВ и АС. Полученные данные свидетельствуют о вовлечении белка в механизмы иммунорегуляции при РА и подтверждают возможную роль нарушений апоптоз-опосредованного контроля иммунного ответа в поддержании хронического аутоиммунного воспаления. Ассоциация повышенного уровня TRAIL с суставным синдромом при СКВ может отражать участие интерферон-зависимых сигнальных путей в локальных иммунновоспалительных реакциях. TRAIL представляет интерес как потенциальный иммунологический биомаркер и перспективная мишень для дальнейших исследований механизмов иммунной дисрегуляции при ревматологических заболеваниях.

**Ключевые слова:** TRAIL, апоптоз, ревматологические заболевания, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит.

## Abstract

**Introduction.** Impaired immune tolerance and dysregulation of programmed cell death pathways are central mechanisms in the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) is an important immunoregulatory molecule involved in the elimination of autoreactive lymphocytes and modulation of innate and adaptive immune responses. In addition to its proapoptotic activity, this ligand may activate non-apoptotic signaling pathways associated with cytokine production, cell survival, and chronic inflammation. However, its contribution to immune dysregulation in rheumatic diseases remains insufficiently characterized. **Objective.** To evaluate serum levels of TRAIL in patients with rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE), and ankylosing spondylitis (AS), and to investigate its associations with clinical and immunological disease characteristics. **Materials and Methods.** This pilot study included 73 participants: 18 patients with RA, 29 with SLE, 16 with AS, and 9 healthy controls. Serum levels of TRAIL were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Immunological assessment included determination of rheumatoid factor, antibodies to cyclic citrullinated peptides, antibodies to double-stranded deoxyribonucleic acid, and complement components. Statistical analyses comprised comparative, correlation, and receiver operating characteristic curve analyses. **Results.** Patients with RA exhibited significantly elevated serum levels of TRAIL compared with healthy controls and patients with SLE or AS. A trend toward higher concentrations was observed in antibody-positive rheumatoid arthritis, suggesting a relationship between this mediator and autoimmune activation. In SLE, increased ligand levels were associated with joint involvement, potentially reflecting enhanced type I interferon-driven immune activation. Receiver operating characteristic analysis demonstrated high diagnostic performance of the biomarker for identifying RA. **Conclusions.** Elevated serum levels of TRAIL are associated with RA and may reflect disturbances in apoptosis-mediated immune regulation and persistence of autoimmune inflammation. These findings support the involvement of this mediator in the immunopathogenesis of rheumatic diseases and highlight its potential utility as a component of immunological biomarker panels for rheumatoid arthritis.

**Keywords:** TRAIL, apoptosis, rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis.

**1 Введение**

Имунопатогенез ревматологических заболеваний представляет собой одну из ключевых проблем современной медицины. В настоящее время, общепринятой является теория о взаимосвязи генетической предрасположенности и средовых факторов, приводящие к изменению в работе иммунной системы с появлением пула аутореактивных клеток ( $CD4^+CD8^+$  [1],  $CD4^+CD28^{\text{null}}$ , Th17-лимфоциты [2] и др.) и снижением количества иммуносупрессорных ( $CD4^+CD25^+CD127^{\text{lo/-}}$  [3],  $CD19^+CD24^{\text{hi}}CD38^{\text{hi}}$ ,  $CD19^+CD24^{\text{hi}}CD27^+$  и др. [4]), что сопровождается избыточной секрецией провоспалительных цитокинов. Одним из механизмов, способствующих сохранению провоспалительных и смерти противовоспалительных клеток, является нарушение в процессе их программированной гибели. В физиологических условиях, она реализуется несколькими путями: апоптоз, аутофагия, выброс энзиматических ловушек (ЕТоз), некроптоз и пироптоз [5].

Апоптоз является ключевым механизмом поддержания иммунологической толерантности и элиминации аутореактивных клеток. Нарушения апоптоза могут способствовать персистенции воспаления и развитию аутоиммунных заболеваний. Одним из наиболее изученных механизмов апоптоза является FasL-FasR взаимодействие, с каскадной активацией внутриклеточных каспаз, BH3 interacting-domain death agonist и, как следствие, митохондриального пути апоптоза [6]. Вместе с этим, клетки теряют чувствительность к противоапоптотическим молекулам (Bcl-2) [5] и, таким образом, процесс становится необратимым. Другим проапоптотическим медиатором, вызывающим большой научный интерес, является TNF-ассоциированный апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL). TRAIL — белок суперсемейства фактора некроза опухоли, обладающий способностью индуцировать апоптоз через рецепторы смерти TRAIL-R1 (DR4) и TRAIL-R2 (DR5) [7]. При этом «ложные» рецепторы TRAIL-R3 и TRAIL-R4 [8] могут ингибировать данный процесс. Описано также взаимодействие TRAIL с рецептором остеопротегерина, который, вероятно, по аналогии с RANKL, связывает белок и блокирует его биологическую функцию [9]. В пиколярных концентрациях он обнаруживается в сыворотке крови, что позволило активно изучать его биологические эффекты.

TRAIL всё чаще рассматривается как плеiotропный белок, способный активировать и неапоптотические пути, в том числе сигнальные каскады NF- $\kappa$ B, MAPK и PI3K/AKT. Эти пути влияют на выживание, пролиферацию, дифференцировку клеток и выработку цитокинов, что позволяет предположить, что TRAIL действует в качестве контекстно-зависимого регулятора клеточного цикла [10]. На баланс между апоптотической и неапоптотической сигнализацией влияют паттерны экспрессии рецепторов, ложные рецепторы (DcR1, DcR2), внутриклеточные ингибиторы, такие как c-FLIP и факторы клеточной микросреды [11]. Несмотря на накопленные данные, роль TRAIL в патогенезе различных ревматологических заболеваний

и его связь с их клинико-лабораторными характеристиками остаются недостаточно изученными.

Цель исследования — оценить уровень TRAIL у пациентов с ревматологическими заболеваниями (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит) и проанализировать его взаимосвязь с клинико-лабораторными показателями этих заболеваний.

## 2 Материалы и методы

В пилотное исследование было включено 73 пациента, из которых 18 с ревматоидным артритом (РА), верифицированном на основании классификационных критериев ACR/EULAR 2010, 29 – системной красной волчанкой (СКВ), верифицированной на основании классификационных критериев EULAR/ACR 2019г, либо SLICC 2012г, 16 – анкилозирующим спондилитом (АС), верифицированным на основании критериев ASAS 2009г и 9 условно здоровых (УЗ) лиц без ревматологической патологии на момент включения в исследование. Пациенты наблюдались в консультативно-диагностическом отделении научно-исследовательского института клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского и/или проходили стационарное лечение в ревматологическом отделении городской клинической больницы скорой медицинской помощи №25 г. Волгограда в период с 2024 по 2025 гг.

Критерии включения: наличие верифицированного диагноза РА, СКВ или АС; возраст от 18 до 75 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие злокачественных новообразований на момент включения в исследование; беременность; признаки острой вирусной или обострение хронической вирусной или бактериальной инфекции на момент исследования; терминальная почечная или печеночная недостаточность; наличие других аутоиммунных заболеваний или их комбинации.

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации, принятой в 1996 г., и рекомендациями по этике биомедицинских исследований. Исследование было одобрено этическим комитетом НИИ клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского (заключение №1 комитета по биомедицинской этике о результатах этической экспертизы исследования на тему: «Системный анализ иммунорегуляторных и провоспалительных медиаторов при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, системной красной волчанке: от патогенеза к персонализированной медицине» от 01.08.2025г) и проводилось в рамках выполнения плановой научной темы института клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского.

Всем участникам было проведено стандартное клинико-лабораторное обследование, выполнена рентгенография пораженных суставов.

Методом иммуноферментного анализа на фотометре Multiskan EX (Thermo Fisher Scientific, США) в сыворотке крови определены уровни антител

к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) (ORGENTEC Diagnostika GmbH (ФРГ, Cat. No.: ORG 301)), Антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК) (Вектор-Бэст (РФ, Cat. No.: А-8656), ревматоидный фактор (Вектор-Бэст (РФ, Cat. No.: А-8654) и TRAIL (USCN (КНР, Cat. No.: RA139S-HU). Методом иммунотурбидиметрии определялись уровни компонентов комплемента С3 и С4.

Статистическая обработка производилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics 22.0 (IBM, США). Показатели, подверженные нормальному распределению, представлены в формате среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение и 95 % доверительный интервал (здесь и далее  $M \pm \sigma$  (95 % ДИ)), ненормальному – медиана и интерквартильный размах (здесь и далее  $Me$  [Q1; Q3]). Различия показателей считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**3 Результаты:** Клинико-антропометрические характеристики пациентов, включенных в исследование представлены в таблице 1.

Группы пациентов с ревматологическими заболеваниями и условно здоровые лица были сопоставимы по основным антропометрическим показателям (рост, масса тела, индекс массы тела), статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$  для всех сравнений).

Несмотря на более низкий медианный возраст в группе условно здоровых лиц, различия с группами РА, СКВ и АС не достигали статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

В структуре коморбидности преобладали артериальная гипертензия и заболевания желудочно-кишечного тракта во всех группах пациентов.

Следующим шагом был проведен сравнительный анализ среднего уровня TRAIL между пациентами с РЗ и УЗ и между пациентами с РЗ (рисунок 1).

Как видно из рисунка 1, пациенты с РА имели статистически значимо более высокий уровень TRAIL (13,2 [9.26-18.6] нг/мл), как при сравнении с группой УЗ лиц (8.41 [8.17-8.77] нг/мл), так и с АС (8.46 $\pm$ 0.41 (8.25-8.68)) и СКВ (8.9 [8.53-9.63]). При этом, у пациентов с СКВ уровень TRAIL был выше, чем у пациентов с АС. В то же время, средний уровень TRAIL был сопоставим между УЗ лицами, пациентами с СКВ и АС. Таким образом, повышение TRAIL является характерной особенностью именно РА в исследуемой выборке.

Анализ взаимосвязи уровня TRAIL с антропометрическими показателями (возраст, рост, масса тела, индекс массы тела) не выявил статистически значимых корреляций ни в общей группе, ни в отдельных нозологических подгруппах (Spearman's  $\rho < 0,35$ ;  $p > 0,05$ ). Это позволяет исключить влияние указанных факторов как значимых конфаундеров при интерпретации результатов.

Для уточнения клинико-лабораторного значения определения TRAIL у пациентов с РА (таблица 2), АС (таблица 3) и СКВ (таблица 4), был проведен меж- и внутригрупповой анализ, результат представлен в таблице 3.

При оценке результатов межгруппового анализа, пациенты с РА имели более высокие значения как при наличии клинико-лабораторных характеристик заболевания, так и при их отсутствии, при этом по результатам внутригруппового анализа близкое к статистически значимому повышение TRAIL наблюдалось только АЦЦП-позитивных больных.

При межгрупповом анализе уровня TRAIL у пациентов с АС статистически значимых различий не наблюдалось, однако пациенты с такими внесуставными проявлениями как кокситы и энтезиты имели меньший уровень TRAIL, чем пациенты без них. Более того, пациенты с АС и приемом метотрексата также имели сниженный уровень TRAIL.

Межгрупповой анализ уровня TRAIL пациентов с СКВ демонстрирует близкое к статистически значимому повышение при наличии алопеции и гематологических нарушений, отсутствии поражения почек и нормальном уровне Ат к дсДНК. В то же время, пациенты с поражением суставов при СКВ имели более высокое значение TRAIL при сравнении с группой УЗ лиц и с пациентами без поражения периферических суставов.

С помощью метода анализа ROC-кривых была построена модель, оценивающая вероятность наличия РА по сывороточному уровню TRAIL при сопоставлении с УЗ лицами, пациентами с АС и СКВ (рис. 2).

Площадь под кривой (AUC) составила  $0.901 \pm 0.041$  (95% ДИ 0.821–0.980). Пороговое значение, обладавшее наибольшей чувствительностью (77,8%) и специфичностью (89,7%) составило 9,23 нг/мл.

При проведении логистической регрессии, повышение уровня TRAIL было статистически значимо ассоциировано с наличием РА (ОШ 2,77; 95% ДИ 1,54–4,98;  $p=0,001$ )

#### **4 Обсуждение**

Изучение звеньев врожденного иммунитета при ревматологических заболеваниях представляется интересным и перспективным направлением научного поиска. Так, один из вариантов программируемой гибели клеток, а именно ЕТоз является процессом высвобождения лейкоцитарными клетками внутриклеточных белков и кислот, необходимых для реализации защитной функции врожденного иммунитета, за счет захвата патоген и повреждение ассоциированных молекулярных паттернов, но при чрезмерной активации повреждающих здоровые ткани [12]. В клинических исследованиях НЕТоза (энзиматических ловушек нейтрофилов) [13] и МЕТоза (моноцитарных ловушек) [14] у пациентов с РА продемонстрировало, что нейтрофилы и моноциты обладают большей способностью как с спонтанному, так и индуцированному формированию энзиматических ловушек, чем у здоровых лиц и она повышалась дополнительно при наличии активной формы заболевания.

Изучение TRAIL является важной междисциплинарной медицинской проблемой в связи с его двойной роли в развитии заболеваний у человека. При онкологических заболеваниях TRAIL изучается в связи с его избирательной цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам, что делает его

перспективным кандидатом для терапевтической мишени. Однако механизмы резистентности опухолей (подавление экспрессии рецепторов, сверхэкспрессия антиапоптотических белков и нарушение нижестоящих сигнальных путей) ограничивают его возможное клиническое применение [15]. При инфекционных и воспалительных заболеваниях TRAIL способствует иммунной регуляции, модулируя реакции Т-клеток и уничтожая инфицированные клетки, однако чрезмерная или нарушенная передача сигнала от TRAIL может усугубить повреждение тканей. При аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваниях, TRAIL также оказывает парадоксальные эффекты. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что TRAIL может подавлять аутоиммунное воспаление, индуцируя апоптоз аутореактивных лимфоцитов и ингибируя прогрессирование клеточного цикла, тем самым оказывая защитное действие [16]. И наоборот, при определенных условиях TRAIL может способствовать воспалению через неапоптотические сигнальные пути, которые усиливают выработку цитокинов и выживание клеток, приводя к персистенции заболевания [17].

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о вовлечении TRAIL в поддержание иммунного гомеостаза при РА. Известно, что TRAIL участвует в элиминации активированных и аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, тем самым ограничивая аутоиммунное воспаление. Повышение его концентрации в сыворотке может отражать компенсаторную активацию механизмов периферической иммунологической толерантности в ответ на хроническую иммунную активацию. При этом, более высокие уровни TRAIL не обязательно свидетельствует об эффективной реализации апоптоза. Они могут отражать существование компенсаторного ответа, недостаточного для контроля воспаления вследствие изменения экспрессии рецепторов смерти, увеличения экспрессии ложных рецепторов или активации внутриклеточных антиапоптотических механизмов. Полученные результаты ROC-анализа свидетельствуют о том, что TRAIL может обладать умеренной диагностической ценностью в отношении РА. Это согласуется с выявленным повышением его уровня у данной категории пациентов. В то же время ограниченная выборка, особенно в группе РА, не позволяет рассматривать TRAIL как самостоятельный диагностический маркер. Вероятно, его наибольшая ценность может реализовываться в составе комбинированных панелей биомаркеров.

Средний уровень TRAIL у пациентов с СКВ и АС не отличался от УЗ лиц, что, вероятно, обусловлено меньшей вовлеченностью данного механизма клеточной гибели в патогенез заболеваний. При этом, у пациентов с СКВ сывороточный уровень TRAIL оказался выше, чем у пациентов с АС. Известно, что ИФН 1 типа является одним из основных цитокинов развития и прогрессирования СКВ, при этом, он способен индуцировать синтез и секрецию TRAIL НК-клетками, В-лимфоцитами, моноцитами, дендроцитами и др. [18], что и могло привести к его относительному повышению. У пациентов с СКВ также отмечается более высокий уровень TRAIL при

наличии артрита. Развитие поражения суставов при СКВ обусловлено рядом факторов, что сильно отличает этот процесс от ревматоидного. Наиболее значимыми выступают отложение иммунных комплексов [19], формирование воспалительной среды в синовии за счет гиперэкспрессии ИФН 1 типа [20], вовлечение В-клеток, плазмочитов, Т-фолликулярных хелперов и др. [21]. При этом, даже среди других проявлений СКВ, поражения суставов чаще встречаются у пациентов экспрессирующих HLA-DRB1 [22] и, предположительно, имеющих отличный хемотаксический градиент (например, преобладание активности CXCL12/CXCR4 оси). Таким образом, патогенез поражения суставов при СКВ имеет специфический генетический и иммунологический фенотип, одним из проявлений которого, вероятно, является повышенный уровень TRAIL.

В группе пациентов с АС отмечается тенденция к снижению уровня TRAIL при наличии кокситов, энтезитов и терапии метотрексатом. В связи с тем, что есть ассоциация между приемом метотрексата и наличием кокситов (80% пациентов, принимавших метотрексат, были с кокситами), наиболее вероятным объяснением снижения уровня TRAIL в данной ситуации является «нормализация» иммунологического профиля, за счет прямого биологического эффекта метотрексата [23], что можно рассматривать как предпосылку для расширения методов лабораторной диагностики в оценке эффективности терапии данных пациентов.

## 5 Выводы

У пациентов с РА выявлено повышение сывороточного уровня TRAIL по сравнению со здоровыми лицами, пациентами с СКВ и АС. Полученные данные свидетельствуют о вовлечении TRAIL в механизмы иммунорегуляции при РА и подтверждают возможную роль нарушений апоптоз-опосредованного контроля иммунного ответа в поддержании хронического аутоиммунного воспаления. Ассоциация повышенного уровня TRAIL с суставным синдромом при СКВ может отражать участие интерферон-зависимых сигнальных путей в локальных иммунновоспалительных реакциях. TRAIL представляет интерес как потенциальный иммунологический биомаркер и перспективная мишень для дальнейших исследований механизмов иммунной дисрегуляции при ревматологических заболеваниях.

## ТАБЛИЦЫ

**Таблица 1.** Клинико-антропометрические характеристики пациентов.

**Table 1.** Clinical and anthropometric characteristics of patients.

| Показатель<br>Indicator                            | РА, n=18<br>RA, n=18     | СКВ, n=29<br>SLE, n=29   | АС, n=16<br>AS, n=16     | УЗ, n=9<br>HC, n=9       |
|----------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Возраст, лет<br>Age, years                         | 55.7±12,1<br>(49,7-61,7) | 43.1±12.9<br>(38.2-48.0) | 46.8±10.9<br>(41.0-52.6) | 23 [23.0-62.0]           |
| Пол, м/ж<br>Gender, m/f                            | 3/15                     | 1/28                     | 11/5                     | 4/5                      |
| Рост, см<br>Height, sm                             | 1,66 [1.64-1.68]         | 1.64±0.04<br>(1.62-1.65) | 1.75 [1.68-1.77]         | 1.72±0.10<br>(1.64-1.79) |
| Вес, кг<br>Weight, kg                              | 74.0 [65.0-85.0]         | 70.0 [60.0-81.0]         | 81.2±17.9<br>(71.6-90.7) | 80.2±13.3<br>(70.0-90.5) |
| ИМТ, кг/см <sup>2</sup><br>BMI, kg/sm <sup>2</sup> | 26.5 [23.4-33.1]         | 25.7 [23.3-30.1]         | 27.3±4.49<br>(24.9-29.7) | 27.1±3.10<br>(24.8-29.5) |
| Коморбидность, n;<br>Comorbidity, n                | 15                       | 17                       | 14                       | 3                        |
| - Гипертоническая болезнь<br>Hypertension          | 12                       | 9                        | 9                        | 2                        |
| - ИБС<br>ICD                                       | 2                        | 3                        | 0                        | 0                        |
| - Атеросклероз<br>Atherosclerosis                  | 7                        | 3                        | 4                        | 1                        |
| - Болезни легких<br>Lung diseases                  | 3                        | 2                        | 1                        | 0                        |
| - COVID-19 в анамнезе<br>COVID-19 in anamnesis     | 7                        | 12                       | 8                        | 5                        |
| - Болезни ЖКТ<br>GI diseases                       | 10                       | 7                        | 6                        | 2                        |
| - СД 2 типа<br>Type 2 diabetes                     | 2                        | 2                        | 0                        | 0                        |
| - Болезни почек<br>Renal diseases                  | 3                        | 4                        | 4                        | 2                        |

**Примечания:** РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка; АС – анкилозирующий спондилит; УЗ – условно здоровые лица; ИБС – ишемическая болезнь сердца; COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 года; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; СД – сахарный диабет.

**Notes:** RA – rheumatoid arthritis; SLE – systemic lupus erythematosus; AS – ankylosing spondylitis; HC – healthy controls; ICD – ischemic heart disease; COVID-19 – Coronavirus disease 2019; GI – gastrointestinal.

**Таблица 2.** Меж- и внутригрупповой анализ взаимосвязь TRAIL с клинико-лабораторными характеристика РА.

**Table 2.** Inter- and intragroup analysis of the relationship between TRAIL and the clinical and laboratory characteristics of rheumatoid arthritis.

| Показатель<br>Indicator                   | TRAIL, нг/мл<br>TRAIL, ng/ml | Сравнение с УЗ<br>Comparison with<br>HC | Внутригрупповой анализ<br>Intragroup analysis |
|-------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Серопозитивность (15)<br>Seropositivity   | 15.9±7.0 (12.0-19.7)         | Z=3.52; p=0.0004                        | Z=1.42; p=0.1551                              |
| Серонегативность (3)<br>Seronegativity    | 9.3 [8.77-12.3]              | Z=1.76; p=0.0790                        |                                               |
| АЦЦП-позитивность (15)<br>ACPA-positivity | 15,9±7,0 (12.0-19,8)         | Z=3.64; p=0.0003                        | Z=1.89; p=0.0580                              |
| АЦЦП-негативность (3)<br>ACPA-negativity  | 8.77 [8.65-12.3]             | Z=1.39; p=0.1655                        |                                               |
| Активность:<br>Disease activity           |                              |                                         | t=0.14; p=0.8939                              |
| - ремиссия (1)<br>remission               |                              |                                         |                                               |
| - низкая (1)<br>low                       |                              |                                         |                                               |
| - умеренная (7)<br>moderate               | 15.0±7.57 (8.0-22.0)         | Z=2.70; p=0.0069                        |                                               |
| - высокая (9)<br>high                     | 15.5±7.01 (10.1-20.9)        | Z=3.09; p=0.0020                        |                                               |
| Эрозивность:<br>Joint erosions            |                              |                                         | Z=0.49; p=0.6221                              |
| - Да (5)<br>Yes                           | 14.7 [11.5-15.8]             | Z=2.67; p=0.0077                        |                                               |
| - Нет (13)<br>No                          | 16.2±8.23 (5.99-26.4)        | Z=3.24; p=0.0012                        |                                               |
| Внесуставные проявления:                  |                              |                                         | Z=0.75; p=0.4501                              |

|                                                                       |                                                    |                                          |                     |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|
| Extra-articular manifestations<br>- Да (10)<br>Yes<br>- Нет (8)<br>No | 13.9±6.47 (9.26-18.5)<br><br>15.3 [9.93-19.7]      | Z=3.10; p=0.0019<br><br>Z=2.93; p=0.0033 |                     |
| Осложнения:<br>Complications<br>- Да (9)<br>Yes<br>- Нет (9)<br>No    | 13.1±3.79 (10.2-16.0)<br><br>16.7±8.69 (10.0-23.4) | Z=3.00; p=0.0027<br><br>Z=3.05; p=0.0023 | t=1.15;<br>p=0.2677 |

**Примечания:** TRAIL – фактор некроза опухоли-ассоциированный, апоптоз индуцирующий лиганд; УЗ – условно здоровые лица; АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам;

**Notes:** TRAIL – Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand; HC – healthy controls; ACPA – anti-citrullinated proteins antibody

**Таблица 3.** Меж- и внутригрупповой анализ взаимосвязь TRAIL с клинико-лабораторными характеристика АС.

**Table 3.** Inter- and intragroup analysis of the relationship between TRAIL and the clinical and laboratory characteristics of ankylosing spondylitis.

| Показатель<br>Indicator                                                                        | TRAIL, нг/мл<br>TRAIL, ng/ml                  | Сравнение с<br>УЗ<br>Comparison<br>with HC     | Внутригрупповой<br>анализ<br>Intragroup analysis |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Внеаксиальные проявления:<br>Extra-axial manifestations<br>- Да (12)<br>Yes<br>- Нет (4)<br>No | 8.34±0.32 (8.14-8.55)<br><br>8.65 [8.53-9.14] | Z=0.71;<br>p=0.4773<br><br>Z=0.93;<br>p=0.3545 | Z=1.88; p=0.0602                                 |
| Артрит:<br>Arthritis<br>- Да (7)<br>Yes<br>- Нет (9)<br>No                                     | 8.37±0.41 (7.99-8.75)                         | Z=0.48;<br>p=0.6338                            | Z=0.69; p=0.4914                                 |
| Коксит:<br>Coxitis<br>- Да (6)                                                                 | 8.53 [8.29-8.53]                              | Z=0.04;<br>p=0.9648                            | t=2.57; p=0.0222                                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                        |                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <p>Yes<br/>- Нет (10)<br/>No</p> <p>Энтезиты:<br/>Enthesitis<br/>- Да (10)<br/>Yes<br/>- Нет (6)<br/>No</p>                                                                                                                                                                                  | <p>8.17±0.21 (7.95-8.40)</p> <p>8.64±0.41 (8.35-8.93)</p> <p>8.31±0.27 (8.12-8.51)</p> <p>8.71±0.50 (8.19-9.24)</p>                                                    | <p>Z=1.30;<br/>p=0.1948</p> <p>Z=0.57;<br/>p=0.5676</p> <p>Z=0.73;<br/>p=0.4624</p> <p>Z=0.59;<br/>p=0.5557</p>                                        | <p>t=2.09; p=0.0551</p>                                                 |
| <p>Терапия метотрексатом:<br/>Methotrexate intake<br/>- Да (5)<br/>Yes<br/>- Нет (11)<br/>No</p> <p>Терапия сульфасалазином:<br/>Sulfasalazine intake<br/>- Да (4)<br/>Yes<br/>- Нет (12)<br/>No</p> <p>Терапия ГИБП<br/>Biological therapies<br/>- Да (4)<br/>Yes<br/>- Нет (12)<br/>No</p> | <p>8,05±0,09 (7,94-8,17)</p> <p>8,53 [8.4-8.77]</p> <p>8.47±0.47 (7.72-9.22)</p> <p>8.46±0.41 (8.20-8.72)</p> <p>8.3±0.35 (7.75-8.85)</p> <p>8.52±0.43 (8.25-8.79)</p> | <p>Z=1.8;<br/>p=0.0719</p> <p>Z=0.72;<br/>p=0.4704</p> <p>Z=0.0; p=1.0</p> <p>Z=0.21;<br/>p=0.8312</p> <p>Z=0.54;<br/>p=0.5891</p> <p>Z=0.0; p=1.0</p> | <p>Z=3.06; p=0.0022</p> <p>t=0.03; p=0.9787</p> <p>t=0.92; p=0.3704</p> |

Примечание: TRAIL – фактор некроза опухоли-ассоциированный, апоптоз индуцирующий лиганд; УЗ – условно здоровые лица; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты  
Application: TRAIL – Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand; HC – healthy controls;

**Примечания:** TRAIL – фактор некроза опухоли-ассоциированный, апоптоз индуцирующий лиганд; УЗ – условно здоровые лица; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

**Notes:** TRAIL – Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand; HC – healthy controls;

**Таблица 4.** Меж- и внутригрупповой анализ взаимосвязь TRAIL с клинико-лабораторными характеристиками СКВ.

**Table 4.** Inter- and intragroup analysis of the relationship between TRAIL and the clinical and laboratory characteristics of systemic lupus erythematosus.

| Показатель<br>Indicator                                | TRAIL, нг/мл<br>TRAIL, ng/ml | Сравнение с УЗ<br>Comparison<br>with HC | Внутригрупповой<br>анализ<br>Intragroup analysis |
|--------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Головные боли:<br>Headaches                            |                              |                                         |                                                  |
| - Да (5)<br>Yes                                        | 8.75±0.42 (8.22-9.28)        | Z=0.8;<br>p=0.4237                      | Z=0.75; p=0.4529                                 |
| - Нет (24)<br>No                                       | 8.95 [8.53-9.63]             | Z=1.76;<br>p=0.0787                     |                                                  |
| Поражение кожи:<br>Cutaneous lupus                     |                              |                                         |                                                  |
| - Да (16)<br>Yes                                       | 8.95 [8.53-9.69]             |                                         | Z=0.11; p=0.9127                                 |
| - Нет (13)<br>No                                       | 8.97±0.52 (8.66-9.29)        | Z=1.44;<br>p=0.1488                     |                                                  |
| Поражение<br>слизистых<br>оболочек:<br>Mucosal lesions |                              |                                         |                                                  |
| - Да (6)<br>Yes                                        | 9.38±1.16 (8.17-10.60)       | Z=1.60;<br>p=0.1090                     | Z=0.70; p=0.4840                                 |
| - Нет (23)<br>No                                       |                              |                                         |                                                  |
| Алопеция:<br>Alopecia                                  | 8.9 [8.53-9.63]              | Z=1.47;<br>p=0.1407                     | Z=1.31; p=0.1915                                 |
| - Да (12)<br>Yes                                       |                              | Z=1.55;<br>p=0.1209                     |                                                  |
| - Нет (17)<br>No                                       | 9.2 [8.59-9.69]              |                                         |                                                  |

|                  |                  |          |                  |
|------------------|------------------|----------|------------------|
| No               |                  |          |                  |
| Артрит:          | 8.77 [8.53-9.14] |          |                  |
| Arthritis        |                  | Z=1.95;  | Z=1.99; p=0.0463 |
| - Да (17)        |                  | p=0.0507 |                  |
| Yes              |                  |          |                  |
| - Нет (12)       | 9.14 [8.53-9.75] | Z=1.19;  |                  |
| No               |                  | p=0.2357 |                  |
| Серозит:         | 8.72±0.53 (8.39- |          | t=0.59; p=0.5572 |
| Serositis        | 9.05)            |          |                  |
| - Да (5)         |                  |          |                  |
| Yes              |                  | Z=2.16;  |                  |
| - Нет (24)       |                  | p=0.0311 |                  |
| No               | 8.90±0.54 (8.22- |          |                  |
| Люпус-нефрит:    | 9.57)            | Z=0.67;  | Z=0.52; p=0.6040 |
| Lupus nephritis  |                  | p=0.4996 |                  |
| - Да (9)         | 9.16±0.96 (8.76- |          |                  |
| Yes              | 9.57)            |          |                  |
| - Нет (20)       |                  |          |                  |
| No               |                  | Z=1.10;  |                  |
| Гематологический | 8.90±0.64 (8.40- | p=0.2861 |                  |
| синдром:         | 9.39)            |          |                  |
| Haematological   |                  | Z=1.68;  | Z=0.52; p=0.6005 |
| syndrome         |                  | p=0.0934 |                  |
| - Да (14)        | 9.01 [8.53-9.51] |          |                  |
| Yes              |                  |          |                  |
| - Нет (15)       |                  |          |                  |
| No               |                  | Z=1.01;  |                  |
|                  |                  | p=0.3099 |                  |
|                  | 9.04±0.56 (8.71- |          |                  |
|                  | 9.36)            | Z=1.79;  |                  |
|                  |                  | p=0.0732 |                  |
|                  | 8.6 [8.53-9.63]  |          |                  |
|                  |                  |          |                  |
|                  |                  | Z=1.73;  |                  |
|                  |                  | p=0.0832 |                  |
|                  |                  |          |                  |
|                  |                  | Z=1.31;  |                  |
|                  |                  | p=0.1896 |                  |

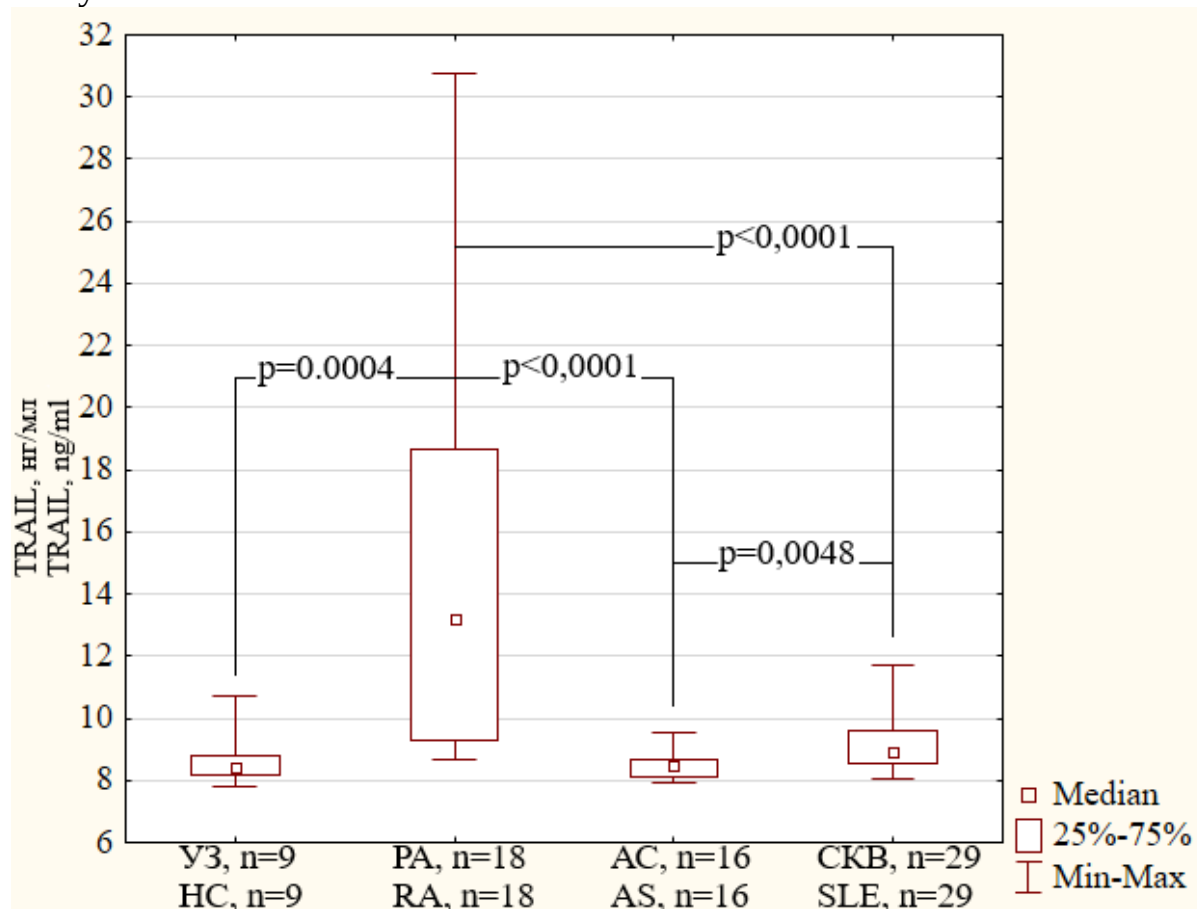
**Примечания:** TRAIL – фактор некроза опухоли-ассоциированный, апоптоз индуцирующий лиганд; УЗ – условно здоровые лица;

**Notes:** TRAIL – Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand; HC – healthy controls;

## РИСУНКИ

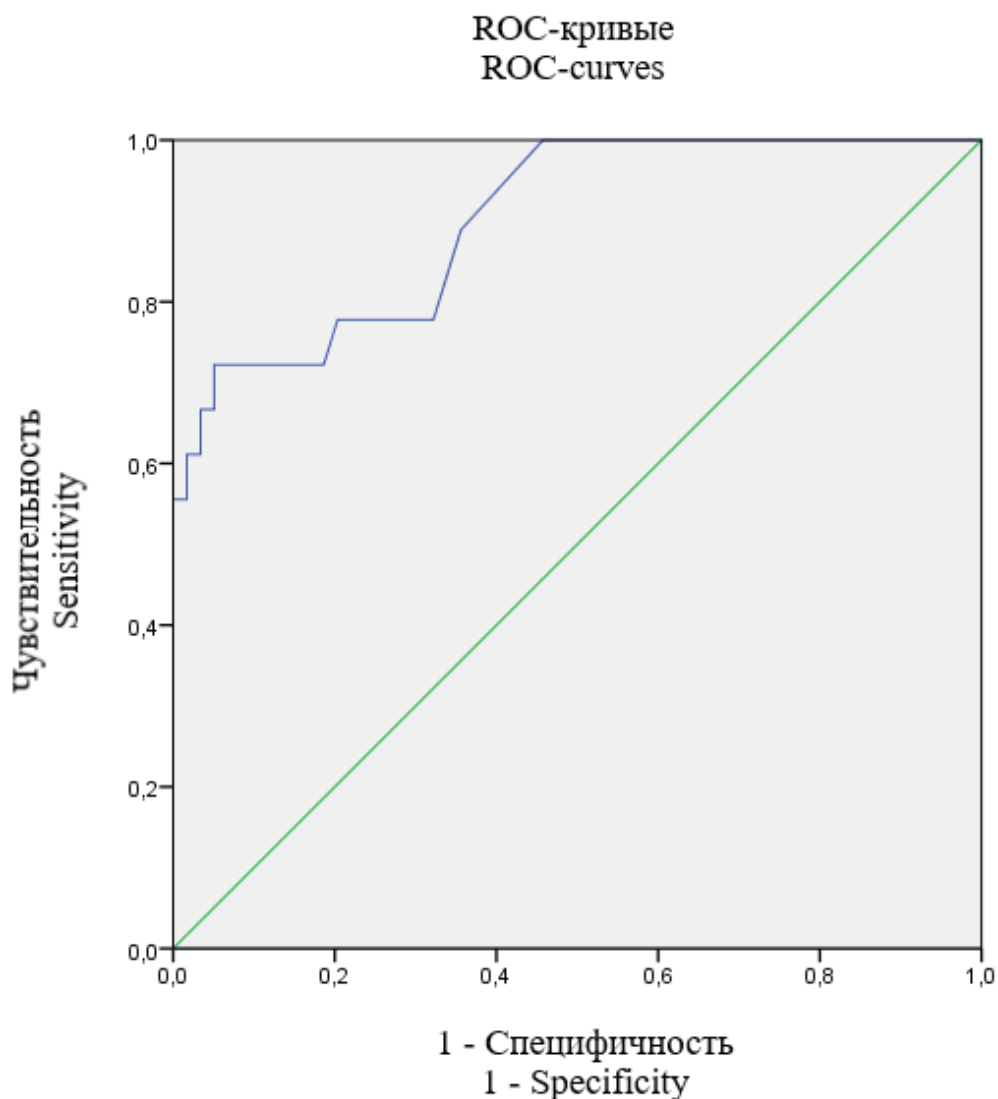
**Рисунок 1.** Сравнение средних уровней TRAIL между группами пациентов и условно здоровыми лицами

**Figure 1.** A comparison of mean TRAIL levels between groups of patients and healthy controls



**Рисунок 2.** ROC-кривая, характеризующая вероятность наличия РА по сывороточному уровню TRAIL.

**Figure 2.** ROC curve illustrating the probability of RA based on serum TRAIL levels.



## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДАННЫЕ

### Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

**Папичев Евгений Васильевич**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов

Адрес: 400117, город Волгоград, улица имени Землячки, дом 76

тел.: 8-988-021-78-80

Факс: 8(8442)54-32-01

E-mail: [E\\_papichev@mail.ru](mailto:E_papichev@mail.ru)

**Papichev Evgeniy Vasilievich**, PhD, researcher at the laboratory of Methods for Treatment and Prevention of Joint Diseases

Address: 400117, Volgograd, Zemlyachki street 76

Tel.: 8-988-021-78-80

fax: 8(8442)54-32-01

E-mail: [E\\_papichev@mail.ru](mailto:E_papichev@mail.ru)

### Блок 2. Информация об авторах

**Сивордова Лариса Евгеньевна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов

**Sivordova Larisa Evgenievna**, PhD, leading researcher at the laboratory of Methods for Treatment and Prevention of Joint Diseases

**Ахвердян Юрий Рубенович**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов

**Akhverdyan Yuri Rubenovich**, PhD, senior researcher at the laboratory of Methods for Treatment and Prevention of Joint Diseases

**Полякова Юлия Васильевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов

**Polyakova Yulia Vasilievna**, PhD, researcher at the laboratory of Methods for Treatment and Prevention of Joint Diseases

**Александрова Нинель Владимировна**, старший научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования, ультразвуковой диагностики и восстановительной терапии

**Aleksandrova Ninel' Vladimirovna**, senior researcher at laboratory of Functional Research Methods, Ultrasound Diagnostics and Rehabilitation Therapy

**Заводовский Борис Валерьевич**, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов

**Zavodovsky Boris Valerievich**, MD, professor, head of the laboratory of Methods for Treatment and Prevention of Joint Diseases

**Блок 3. Метаданные статьи**

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АССОЦИИРОВАННЫЙ АПОПТОЗ-  
ИНДУЦИРУЮЩИЙ ЛИГАНД У ПАЦИЕНТОВ С  
РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ  
TUMOR NECROSIS FACTOR RELATED APOPTOSIS-INDUCING LIGAND  
IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

TRAIL в ревматологии  
TRAIL in rheumatology

**Ключевые слова:** TRAIL, апоптоз, ревматологические заболевания, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит.

**Keywords:** TRAIL, apoptosis, rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 6,

Количество таблиц – 4,

Количество рисунков – 2.

10.06.2026

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

| №  | Авторы, название, источник                                                                                                                                                                                                                                                                     | Англоязычное название публикации и источника                                                                                                                                                                                                                                         | URL-адрес                                                                                                                                                                                                      |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13 | Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Мамус М.А., Спицина С.С., Зборовская И.А. Внеклеточные ловушки нейтрофилов: динамика образования, ассоциированная с переходом от ремиссии к активному ревматоидному артриту // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – Т. 138, №6. – С. 86-92. | Bedina S.A., Mozgovaya E.E., Trofimenko A.S., Mamus M.A., Spitsina S.S., Zborovskaya I.A. Neutrophil extracellular traps: formation dynamics associated with the transition from remission to active rheumatoid arthritis. Siberian Medical Review, 2022, Vol. 138, no.6, pp. 86-92. | <a href="https://smr.krasgmu.ru/journal/2278_12_bedina.pdf">https://smr.krasgmu.ru/journal/2278_12_bedina.pdf</a> [doi: 10.20333/25000136-2022-6-86-92.]                                                       |
| 2  | Anandan M., Narayanan J. Role of T cells and cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Biochem. Biophys. Rep., 2025, Vol. 44, 102278.                                                                                                                                             | Role of T cells and cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Biochem. Biophys. Rep.                                                                                                                                                                                    | <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405580825003656?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405580825003656?via%3Dihub</a> [doi: 10.1016/j.bbrep.2025.102278] |
| 14 | Bedina S.A., Mozgovaya E.E., Trofimenko A.S., Spitsina S.S., Mamus M.A., Zborovskaya I.A., Akhverdyan Yu.R., Krayushkina N.G. Monocyte extracellular traps: generation patterns depending on the autoimmune inflammation stage in                                                              | Monocyte extracellular traps: generation patterns depending on the autoimmune inflammation stage in rheumatoid arthritis. Cell Tissue Biol.                                                                                                                                          | <a href="https://link.springer.com/article/10.1134/S1990519X25030058">https://link.springer.com/article/10.1134/S1990519X25030058</a> [doi: 10.1134/S1990519X25030058.]                                        |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                      |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | rheumatoid arthritis. Cell Tissue Biol., 2025, Vol. 19, pp. 234-239.                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                      |
| 18 | Braithwaite A.T., Marriott H.M., Lawrie A. Divergent roles for TRAIL in lung diseases. Front. Med., 2018, Vol. 5, 212.                                                                                                                                                                                           | Divergent roles for TRAIL in lung diseases. Front. Med.                                                                                                                                           | <a href="https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2018.00212/full">https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2018.00212/full</a> [doi: 10.3389/fmed.2018.00212] |
| 9  | Diaz Arguello O.A., Haisma H.J. Apoptosis-inducing TNF superfamily ligands for cancer therapy. Cancers (Basel), 2021, Vol. 13, no. 7, 1543.                                                                                                                                                                      | Apoptosis-inducing TNF superfamily ligands for cancer therapy. Cancers (Basel)                                                                                                                    | <a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8036978/">https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8036978/</a> [doi: 10.3390/cancers13071543]                                                                     |
| 22 | Diaz-Gallo L.M., Oke V., Lundström E., Elvin K., Wu Y.L., Eketjäll S., et al. Four systemic lupus erythematosus subgroups, defined by autoantibodies status, differ regarding HLA-DRB1 genotype associations and immunological and clinical manifestations. ACR Open Rheumatol., 2022, Vol. 4, no. 1, pp. 27-39. | Four systemic lupus erythematosus subgroups, defined by autoantibodies status, differ regarding HLA-DRB1 genotype associations and immunological and clinical manifestations. ACR Open Rheumatol. | <a href="https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr2.11343">https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr2.11343</a> [doi: 10.1002/acr2.11343.]                             |
| 21 | Feng F., Wu Z., Xu H., Li Y., Zhang S. Proportion of circulating T follicular helper cells in peripheral blood of systemic lupus erythematosus patients: a systematic review and meta-analysis. Autoimmun. Rev.                                                                                                  | Proportion of circulating T follicular helper cells in peripheral blood of systemic lupus erythematosus patients: a systematic review and meta-analysis. Autoimmun. Rev.                          | <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156899722500134X?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156899722500134X?via%3Dihub</a> [doi: 10.1016/j.autrev.2025.101343]      |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                         |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | a systematic review and meta-analysis. Autoimmun. Rev., 2025, Vol. 24, no. 10, 103874.                                                                                                                                                                  |                                                                                                                       | 10.1016/j.autrev.2025.103874]                                                                                                                                                                           |
| 10 | Guerrache A., Micheau O. TNF-related apoptosis-inducing ligand: non-apoptotic signalling. Cells, 2024, Vol. 13, no. 6, 521.                                                                                                                             | TNF-related apoptosis-inducing ligand: non-apoptotic signalling. Cells                                                | <a href="https://www.mdpi.com/2073-4409/13/6/521">https://www.mdpi.com/2073-4409/13/6/521</a><br>[doi: 10.3390/cells13060521]                                                                           |
| 11 | Huyghe J., Priem D., Bertrand M.J.M. Cell death checkpoints in the TNF pathway. Trends Immunol., 2023, Vol. 44, no. 8, pp. 628-643.                                                                                                                     | Cell death checkpoints in the TNF pathway. Trends Immunol.                                                            | <a href="https://www.cell.com/trends/immunology/abstract/S1471-4906(23)00105-9?return">https://www.cell.com/trends/immunology/abstract/S1471-4906(23)00105-9?return</a> [doi: 10.1016/j.it.2023.05.007] |
| 20 | Ishihara R., Watanabe R., Shiomi M., Fujita Y., Katsushima M., Fukumoto K., Yamada S., Hashimoto M. The type I interferon axis in systemic autoimmune diseases: from molecular pathways to targeted therapy. Biomolecules, 2025, Vol. 15, no. 11, 1586. | The type I interferon axis in systemic autoimmune diseases: from molecular pathways to targeted therapy. Biomolecules | <a href="https://www.mdpi.com/2218-273X/15/11/1586">https://www.mdpi.com/2218-273X/15/11/1586</a><br>[doi: 10.3390/biom15111586]                                                                        |
| 4  | Jang S., Kwon E.J., Lee J.J. Rheumatoid arthritis: pathogenic roles of diverse immune cells. Int. J. Mol. Sci., 2022, Vol. 23, no. 2, 905.                                                                                                              | Rheumatoid arthritis: pathogenic roles of diverse immune cells. Int. J. Mol. Sci.                                     | <a href="https://www.mdpi.com/1422-0067/23/2/905">https://www.mdpi.com/1422-0067/23/2/905</a><br>[doi: 10.3390/ijms23020905]                                                                            |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 | Kretz A.-L., von Karstedt S., Hillenbrand A., Henne-Bruns D., Knippschild U., Trauzold A., Lemke J. Should we keep walking along the trail for pancreatic cancer treatment? Revisiting TNF-related apoptosis-inducing ligand for anticancer therapy. Cancers (Basel), 2018, Vol. 10, no. 3, 77. | Should we keep walking along the trail for pancreatic cancer treatment? Revisiting TNF-related apoptosis-inducing ligand for anticancer therapy. Cancers (Basel)                  | <a href="https://macau.uni-kiel.de/receive/macau_mods_00000112">https://macau.uni-kiel.de/receive/macau_mods_00000112</a> [doi: 10.3390/cancers10030077]                                              |
| 6  | Mishra A.P., Salehi B., Sharifi-Rad M., Pezzani L., Kobarfard F., Sharifi-Rad J., Nigam M. Programmed cell death, from a cancer perspective: an overview. Mol. Diagn. Ther., 2018, Vol. 22, pp. 281-295.                                                                                        | Programmed cell death, from a cancer perspective: an overview. Mol. Diagn. Ther.                                                                                                  | <a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s40291-018-0329-9">https://link.springer.com/article/10.1007/s40291-018-0329-9</a> [doi: 10.1007/s40291-018-0329-9]                                |
| 8  | Neumann S., Bidon T., Branschädel M., Krippner-Heidenreich A., Scheurich P., Doszczak M. The transmembrane domains of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) receptors 1 and 2 co-regulate apoptotic signaling capacity. PLoS One, 2012, Vol. 7, no. 8, e42526.                          | The transmembrane domains of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) receptors 1 and 2 co-regulate apoptotic signaling capacity. PLoS One                                   | <a href="https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0042526">https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0042526</a> [doi: 10.1371/journal.pone.0042526] |
| 17 | Park Y.W., Ji J.D., Lee J.S., Ryang D.W., Yoo D.H. Actinomycin D renders cultured synovial fibroblasts susceptible to tumour necrosis factor                                                                                                                                                    | Actinomycin D renders cultured synovial fibroblasts susceptible to tumour necrosis factor related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis. Scand. J. Rheumatol., 2003 | <a href="https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/03009740410005025?url_ver=Z39.88-">https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/03009740410005025?url_ver=Z39.88-</a>                                     |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis. Scand. J. Rheumatol., 2003, Vol. 32, no. 6, pp. 356-363.                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                     | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2003&amp;rfr_id=ori:rid:crossref.org&amp;rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed">2003&amp;rfr_id=ori:rid:crossref.org&amp;rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed</a><br>[doi: 10.1080/03009740410005025]                                                                         |
| 16 | Song K., Chen Y., Göke R., Wilmen A., Seidel C., Göke A., Hilliard B., Chen Y. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) is an inhibitor of autoimmune inflammation and cell cycle progression. J. Exp. Med., 2000, Vol. 191, no. 7, pp. 1095-1104. | Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) is an inhibitor of autoimmune inflammation and cell cycle progression. J. Exp. Med. | <a href="https://rupress.org/jem/abstract/191/7/1095/20178/Tumor-Necrosis-Factor-Related-Apoptosis-Inducing?redirectedFrom=fulltext">https://rupress.org/jem/abstract/191/7/1095/20178/Tumor-Necrosis-Factor-Related-Apoptosis-Inducing?redirectedFrom=fulltext</a> [doi: 10.1084/jem.191.7.1095] |
| 12 | Thiam H.R., Wong S.L., Wagner D.D., Waterman C.M. Cellular mechanisms of NETosis. Annu. Rev. Cell Dev. Biol., 2020, Vol. 36, pp. 191-218.                                                                                                                                 | Cellular mechanisms of NETosis. Annu. Rev. Cell Dev. Biol.                                                                                          | <a href="https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-cellbio-020520-111016">https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-cellbio-020520-111016</a><br>[doi: 10.1146/annurev-cellbio-020520-111016]                                                           |
| 19 | Weissmann G. Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus as immune complex diseases. Bull. Hosp. Jt Dis., 2009, Vol. 67, no. 3, pp. 251-253.                                                                                                                    | Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus as immune complex diseases. Bull. Hosp. Jt Dis., 2009                                         | <a href="https://journals.lww.com/bhjd/fulltext/2009/67030/rheumatoid_arthritis_and_systemic_lupus.1.aspx">https://journals.lww.com/bhjd/fulltext/2009/67030/rheumatoid_arthritis_and_systemic_lupus.1.aspx</a>                                                                                   |

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                      |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7 | Wiley S.R., Schooley K., Smolak P.J., Din W.S., Huang C.P., Nicholl J.K., Sutherland G.R., Smith T.D., Rauch C., Smith C.A. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. Immunity, 1995, Vol. 3, no. 6, pp. 673-682. | Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. Immunity, 1995                                                         | <a href="https://www.cell.com/immunity/pdf/1074-7613(95)90057-8.pdf">https://www.cell.com/immunity/pdf/1074-7613(95)90057-8.pdf</a><br>[doi: 10.1016/1074-7613(95)90057-8]                                                           |
| 1 | Yuan S., Zeng Y., Li J., Wang C., Li W., He Z., Ye J., Li F., Chen Y., Lin X., Yu N., Cai X. Phenotypical changes and clinical significance of CD4+/CD8+ T cells in SLE. Lupus Sci. Med., 2022, Vol. 9, e000660.                                                      | Phenotypical changes and clinical significance of CD4+/CD8+ T cells in SLE. Lupus Sci. Med.                                                                          | <a href="https://lupus.bmj.com/content/9/1/e000660">https://lupus.bmj.com/content/9/1/e000660</a> [doi: 10.1136/lupus-2022-000660]                                                                                                   |
| 3 | Zhang J., Liu H., Chen Y., Liu H., Zhang S., Yin G., Xie Q. Augmenting regulatory T cells: new therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. Front. Immunol., 2024, Vol. 15, 1312919.                                                                                | Augmenting regulatory T cells: new therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. Front. Immunol.                                                                    | <a href="https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1312919/full">https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1312919/full</a><br>[doi: 10.3389/fimmu.2024.1312919] |
| 5 | Zhao J., Jiang P., Guo S., Schrodi S.J., He D. Apoptosis, autophagy, NETosis, necroptosis, and pyroptosis mediated programmed cell death as targets for innovative therapy in rheumatoid                                                                              | Apoptosis, autophagy, NETosis, necroptosis, and pyroptosis mediated programmed cell death as targets for innovative therapy in rheumatoid arthritis. Front. Immunol. | <a href="https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.809806/full">https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.809806/full</a> [doi: 10.3389/fimmu.2021.809806]       |

|    |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                               |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | arthritis. Front. Immunol., 2021, Vol. 12, 809806.                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                               |
| 23 | Zhao Z., Hua Z., Luo X., Li Y., Yu L., Li M., Lu C., Zhao T., Liu Y. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. Biomed. Pharmacother., 2022, Vol. 150, 113074. | Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. Biomed. Pharmacother. | <a href="https://www.scienceopen.com/document?vid=4162921e-79b1-4532-88c0-caf508927faf">https://www.scienceopen.com/document?vid=4162921e-79b1-4532-88c0-caf508927faf</a> [doi: 10.1016/j.biopha.2022.113074] |