

**ЭКСПРЕССИЯ PD-1 И TIM-3 РАЗЛИЧНЫМИ СУБПОПУЛЯЦИЯМИ
МОНОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЧАСТО РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ
ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Рашчупкин И. М.,

Меледина И.В.,

Котова М. А.,

Желтова О. И.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии" (НИИФКИ), г. Новосибирск, Россия

**PD-1 AND TIM-3 EXPRESSION ON DIFFERENT SUBPOPULATIONS OF
MONOCYTES IN CHRONIC OFTEN RECURRENT HERPESVIRUS
INFECTION**

Rashchupkin I. M.,

Meledina I. V.,

Kotova M. A.,

Zhelтова O. I.

Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Резюме

Более половины населения Земли инфицированы вирусом простого герпеса. В большинстве случаев инфицирование не сопровождается симптомами, однако у некоторых людей заболевание протекает в форме хронической инфекции с частыми и тяжелыми рецидивами. Одной из наиболее вероятных причин этого может быть нарушение иммунной регуляции. В последние годы активно изучается роль ингибиторных сигнальных молекул, в частности, PD-1 и Tim-3, в регуляции иммунного ответа и функций иммунокомпетентных клеток. Ранее было показано, что активация сигнальных молекул на Т-клетках подавляет иммунный ответ. Помимо Т-лимфоцитов, PD-1 и Tim-3 экспрессируются также на других иммунных клетках, в частности, моноцитах. Исследование экспрессии данных молекул моноцитами при хронических вирусных инфекциях однако ранее не проводилось. Целью данного исследования явилось изучение субпопуляционного состава моноцитов и уровня экспрессии PD-1 и Tim-3 на различных популяциях моноцитов у больных с хронической часто рецидивирующей герпесвирусной инфекцией. В исследование было рекрутировано 26 пациентов. Все пациенты получили курс противовирусной и иммуномодулирующей терапии в условиях иммунологического отделения клиники иммунопатологии. Количество классических, промежуточных и неклассических моноцитов, а также экспрессия на моноцитах PD-1 и Tim-3 оценивались методом проточной цитофлюориметрии до и после проведения курса терапии. Моноциты выделяли из периферической крови, субпопуляции разделяли по уровню экспрессии CD14 и CD16. У больных герпесом наблюдалось сниженное в сравнении с условно-здоровыми донорами количество моноцитов, которое однако оставалось у всех пациентов в рамках референсных значений. Относительное количество PD-1-позитивных моноцитов, средняя интенсивность флуоресценции PD-1 и Tim-3, а также количество даблпозитивных клеток было снижено у больных герпесом во всех

трёх исследованных субпопуляциях моноцитов. Спустя 3 месяца после проведенной терапии оценивался ответ на проведенную терапию, ответившими при этом считались пациенты, у которых за 3 месяца не регистрировалось ни одного рецидива герпеса. Ответившие пациенты отличались более низким исходным содержанием даблпозитивных клеток среди промежуточных и неклассических моноцитов. Выявленное в настоящем исследовании снижение уровня позитивных по PD-1 и Tim-3 моноцитов при герпесвирусной инфекции может свидетельствовать о вовлечении в патогенез заболевания дефицитных по экспрессии ингибиторных сигнальных молекул моноцитов.

Ключевые слова: моноциты, герпесвирусная инфекция, PD-1, Tim-3, чек-пойнт молекулы, иммунотерапия

Abstract. More than half of the world's population is infected with the herpes simplex virus. In most cases, infection is not accompanied by symptoms, but in some people the disease occurs as a chronic infection with frequent and severe relapses. One of the most likely reasons for this may be a dysregulation of the immune system. In recent years, the role of checkpoint molecules, in particular PD-1 and Tim-3, in the regulation of the immune response and the functions of immunocompetent cells has been actively studied. Activation of PD-1 and Tim-3 on T cells has previously been shown to suppress the immune response. PD-1 and Tim-3 are also expressed on other immune cells, in particular monocytes. However, the expression of these molecules on monocytes during chronic viral infections has not been previously studied. The study was aimed at assessing the level of PD-1 and Tim-3 expression on various populations of monocytes in patients with chronic often recurrent herpesvirus infection. 26 patients were recruited into the study. All patients received antiviral and immunomodulatory therapy in the immunological department. The number of classical, intermediate, and non-classical monocytes and the expression

of PD-1 and Tim-3 on monocytes, were assessed by flow cytometry before and after the therapy. Monocytes were isolated from peripheral blood, and subpopulations were divided according to the level of expression of CD14 and CD16. In patients with herpes, a reduced number of monocytes was observed in comparison with healthy donors. The relative number of PD-1-positive monocytes, the mean fluorescence intensity of PD-1 and Tim-3, and the number of double-positive cells were reduced in herpes patients in all three monocyte subpopulations examined. 3 months after the therapy, the response to the therapy was assessed; patients who did not have a single recurrence of herpes within 3 months were considered to respond. Responding patients had a lower initial content of double-positive cells among intermediate and non-classical monocytes. The decrease in the level of PD-1 and Tim-3 positive monocytes during herpesvirus infection revealed in the present study may indicate the involvement of monocytes deficient in the expression of checkpoint molecules in the pathogenesis of the disease.

Key words: monocytes, herpesvirus infection, PD-1, Tim-3, checkpoint molecules, immunotherapy

1 **Введение.**

2 Инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса (herpes simplex) I и
3 II типов (HSV-I и HSV-II), являются широко распространенными. Более
4 половины населения Земли инфицированы вирусом простого герпеса [11]. У
5 большинства людей, носителей вируса, инфицирование не сопровождается
6 симптомами герпетической инфекции. Однако у 2-10% заболевание протекает
7 в хронической форме с частыми рецидивами и выраженными симптомами [9].
8 Причиной этого может являться нарушение иммунного ответа. Основой
9 терапии рецидивирующего герпеса являются противовирусные препараты,
10 блокирующие репликацию вируса герпеса - ациклические нуклеозиды
11 (ацикловир, валацикловир и др.). Полной элиминации вируса, впрочем, не
12 происходит, вследствие чего рецидивы могут повторяться, чаще после отмены
13 противовирусной терапии, но иногда и на фоне её. Кроме того, в некоторых
14 случаях противовирусная терапия и вовсе не приводит к положительным
15 эффектам: тяжесть и частота рецидивов остаются прежними. В связи с этим
16 активно разрабатываются новые методы терапии герпесвирусной инфекции,
17 способные более отчётливо повлиять на течение заболевания. В
18 иммунологическом отделении НИИФКИ разработан протокол лечения
19 хронической часто рецидивирующей герпесвирусной инфекции, сочетающий
20 вируссупрессивную и иммуномодулирующую терапию. Данная схема
21 показала хорошую эффективность: у большинства пациентов, получивших
22 лечение, уменьшались тяжесть и частота рецидивов и увеличивался
23 межрецидивный период, у некоторых больных до нескольких лет. Однако
24 некоторые пациенты, получившие лечение по описанной схеме, не отмечали
25 положительного эффекта, заболевание у них продолжало часто и тяжело
26 рецидивировать. В связи с неоднородностью ответа на терапию различных
27 пациентов представляется актуальным изучение потенциальных
28 прогностических биомаркеров эффективности терапии герпесвирусной
29 инфекции.

30

31 Различный ответ пациентов на курс иммуномодулирующей и
32 противовирусной терапии может быть связан с индивидуальными
33 особенностями иммунной системы и иммунного ответа. Важную роль в
34 регуляции иммунных реакций, в частности, имеют чек-пойнт молекулы,
35 наиболее изученными из которых являются PD-1 и Tim-3. Первоначально PD-
36 1 и Tim-3 были обнаружены на Т-лимфоцитах, однако впоследствии
37 выяснилось, что спектр клеток, экспрессирующих PD-1 и Tim-3, шире, в
38 частности, эти молекулы экспрессируют и моноциты. Показано, что активация
39 чек-пойнт молекул приводит к подавлению активности клеток и, как
40 следствие, к подавлению Т-клеточного иммунного ответа [3, 4].
41 Оверэкспрессия PD-1 на лимфоцитах и моноцитах/макрофагах ассоциируется
42 с повышенной частотой нозокомиальных инфекций, более высокой
43 смертностью от сепсиса, что может быть связано с избыточной
44 иммуносупрессивной активностью [1, 6]. Показано увеличение количества
45 моноцитов, секретирующих IL-10 и TNF- α , при блокаде PD-1 и Tim-3 [10].
46 Таким образом, PD-1 и Tim-3 участвуют в регуляции функций иммунных
47 клеток, в частности, моноцитов, и их роль в настоящее время активно
48 исследуется. Анализ экспрессии данных молекул на моноцитах при
49 хронических вирусных инфекциях, однако, ранее не проводился.

50

51 Целью настоящего исследования явился анализ экспрессии PD-1 и
52 Tim-3 различными субпопуляциями моноцитов у пациентов с хронической
53 часто рецидивирующей герпетической инфекцией.

54

55

56 Материалы и методы

57

58 В исследование были рекрутированы 26 пациентов (26 женщин, в
59 возрасте от 27 до 76 лет, медиана 42 года) с хронической часто
60 рецидивирующей герпесвирусной инфекцией (частота обострений 4-36 в год,
61 медиана 12), включая 15 с генитальной локализацией герпеса и 11 с
62 лабиальной. Длительность заболевания варьировала от 2 до 50 лет (медиана 13
63 лет). В группу сравнения вошли 15 условно здоровых доноров (5 мужчин, 10
64 женщин, возраст 21-58 лет, медиана 35 лет). У всех пациентов и доноров,
65 включенных в исследование, было получено письменное информированное
66 согласие. Все пациенты получили стандартный курс терапии в условиях
67 иммунологического отделения НИИФКИ продолжительностью в среднем 10
68 дней, включавший в себя противовирусные (валацикловир) и
69 иммуномодулирующие (галавит, натрия нуклеинат, имунофан,
70 полиоксидоний, тималин, ликопад, ронколейкин) препараты.
71 Иммуномодулирующая терапия подбиралась индивидуально, с учётом
72 показаний и противопоказаний на основе тяжести и длительности
73 заболевания, иммунного статуса, сопутствующих заболеваний. После
74 выписки из стационара пациенты продолжали принимать противовирусные
75 препараты. Для оценки эффективности проведенной терапии проводился
76 опрос пациентов спустя 3 месяца после выписки из стационара. Пациенты, у
77 которых за 3 месяца не регистрировалось ни одного рецидива заболевания,
78 считались ответившими на терапию, а те, у кого был хотя бы один рецидив -
79 не ответившими.

80

81 Мононуклеарные клетки выделяли из периферической крови путём
82 центрифугирования в градиенте плотности фикола-верографина. Методом
83 проточной цитофлуориметрии оценивали количество классических
84 (CD14⁺⁺/CD16⁻; кМо), промежуточных (CD14⁺⁺/CD16⁺; пМо) и
85 неклассических (CD14⁺/CD16⁺⁺; нМо) моноцитов, уровень экспрессии и

86 среднюю интенсивность флюоресценции PD-1 и Tim-3 в каждой из
87 субпопуляций моноцитов.

88

89 Статистическую обработку данных проводили с помощью программы
90 Statistica 8.0 (StatSoft Inc). Данные представлены в виде медианного значения
91 и интерквартильного диапазона (IQR, 25-75% квантили). Для выявления
92 достоверности различий сравниваемых показателей применяли
93 непараметрический критерий Манна-Уитни и параметрический критерий
94 Вилкоксона (для связанных выборок); различия считались статистически
95 значимыми при $p < 0,05$.

96

97 Результаты и обсуждение

98

99 Содержание моноцитов в периферической крови больных
100 герпесвирусной инфекцией было снижено в сравнении со здоровыми
101 донорами ($0,37 [0,3-0,45] \cdot 10^9/\text{мл}$ против $0,49 [0,43-0,53]$, $p=0,003$), оставаясь,
102 однако, у всех пациентов в пределах стандартных референсных значений.
103 Абсолютное количество моноцитов всех трёх исследованных субпопуляций
104 также было значимо ниже в группе пациентов ($p < 0,05$). При этом
105 относительное количество классических (кМо) и промежуточных (пМо)
106 моноцитов между группами не различалось, в то время как процентное
107 содержание неклассических (нМо) моноцитов в группе пациентов было
108 снижено более, чем в 2 раза: $0,9\% [0,5-1,5]$ против $2\% [1,1-4]$ у доноров
109 ($p=0,004$) (табл. 1).

110

111 Как у доноров, так и у пациентов процент PD-1-позитивных клеток
112 был выше в субпопуляциях пМо и нМо в сравнении с кМо, аналогичные
113 различия выявлялись и по средней интенсивности флюоресценции (MFI)
114 ($p < 0,05$). В то же время, популяции пМо и нМо по указанным показателям

115 между собой не различались. В группе доноров все субпопуляции моноцитов
116 различались между собой как по относительному содержанию Tim-3-
117 позитивных клеток, так и по средней интенсивности флюоресценции Tim-3
118 ($p < 0,05$). При этом наибольший процент Tim-3⁺-клеток и MFI регистрировался
119 в пМо, а наименьший - в кМо. У пациентов различия между субпопуляциями
120 моноцитов по Tim-3 оказались аналогичными таковым в донорской группе, за
121 исключением отсутствия различий между пМо и нМо по MFI.

122

123 Анализ экспрессии PD-1 моноцитами показал снижение
124 относительного содержания PD-1⁺-клеток и средней интенсивности
125 флюоресценции PD-1 во всех трёх субпопуляциях моноцитов больных с
126 герпесвирусной инфекцией ($p < 0,05$) (*табл. 1*) в сравнении с донорской
127 группой. В то же время, относительное содержание Tim-3-позитивных клеток
128 у больных не снижалось ни в одной из популяций моноцитов. Средняя
129 интенсивность флюоресценции Tim-3, однако, была снижена во всех
130 популяциях: в пМо и нМо регистрировалось достоверное снижение ($p = 0,003$ и
131 $p = 0,006$ соответственно), в кМо изменения были выражены на уровне тренда
132 ($p = 0,09$) (*табл. 1*). Помимо этого, у больных во всех трёх субпопуляциях
133 моноцитов было выявлено значимое снижение доли даблпозитивных PD-
134 1⁺/Tim-3⁺-моноцитов в сравнении с донорской группой.

135

136 Таблица 1

137

138 Описанные различия выявлялись у пациентов как с лабиальной ($n = 11$),
139 так и с генитальной ($n = 15$) формой инфекции, в то же время группы пациентов
140 с различной локализацией герпеса не различались между собой ни по одному
141 из исследованных параметров.

142

143 Все пациенты, рекрутированные в исследование, получили курс
144 противовирусной и иммуномодулирующей терапии в условиях стационара.
145 Субпопуляционный состав моноцитов и уровень экспрессии PD-1 и Tim-3
146 оценивали также сразу после проведенной терапии. Было показано, что
147 содержание PD-1⁺-моноцитов и MFI PD-1 после терапии не изменяется ни в
148 одной из субпопуляций. Вместе с тем, относительное содержание Tim-3⁺-
149 клеток после терапии значительно снижалось в субпопуляциях пМо (82,6% [54,3-
150 94,3] в сравнении с 92,7% [83,3-97,9] до терапии, $p < 0,001$) и нМо (65,9% [37,5-
151 81,8] в сравнении с 83,5% [56,7-96,4] до терапии, $p = 0,018$), оставаясь при этом
152 на прежнем уровне в кМо. Снижения MFI Tim-3 после курса лечения
153 зарегистрировано не было.

154

155 Спустя 3 месяца после полученного курса терапии пациенты были
156 опрошены с целью оценки ответа на терапию. Положительно ответившими
157 считались пациенты, у которых не было ни одного рецидива за 3 месяца,
158 прошедшие после окончания курса терапии, количество таких пациентов в
159 настоящем исследовании составляло 47% от общего числа опрошенных.
160 Исходное (до терапии) количество как PD-1-, так и Tim-3-позитивных
161 моноцитов всех трёх популяций у ответивших и не ответивших на терапию
162 больных не различалось. В то же время, ответившие пациенты отличались
163 существенно более низким (более, чем в 3 раза в сравнении с неответчиками)
164 исходным содержанием даблпозитивных клеток в субпопуляциях пМо и нМо,
165 различие в обеих субпопуляциях носило характер тренда ($p = 0,06$ и $p = 0,09$
166 соответственно).

167

168 Популяция циркулирующих моноцитов человека является
169 гетерогенной. Традиционно по соотношению экспрессии CD14 и CD16
170 выделяются три субпопуляции - классические, промежуточные и
171 неклассические моноциты. Эти субпопуляции рассматриваются как стадии

172 дифференцировки (от классических к неклассическим) и обладают
173 различными свойствами. Так, кМо традиционно рассматриваются как клетки
174 с преимущественно провоспалительными свойствами, обладающие высокой
175 способностью к фагоцитозу, продукции активных форм кислорода и миграции
176 в очаг воспаления [7]. ПМо также ранее рассматривались как
177 провоспалительные клетки, поскольку они активно продуцируют
178 провоспалительные цитокины и способны дифференцироваться в M1-
179 макрофаги в тканях, однако в последнее время считается, что свойства пМо
180 зависят от поступающих сигналов и могут быть как преимущественно про-,
181 так и противовоспалительными [8]. НМо, в свою очередь, обычно
182 рассматриваются как клетки с преобладанием регуляторной и
183 противовоспалительной активности [5]. Все популяции моноцитов
184 экспрессируют ингибиторные сигнальные молекулы PD-1 и Tim-3 (также
185 обозначаемые как чек-пойнт молекулы). Экспрессия PD-1 и Tim-3 CD16+-
186 моноцитами с преобладанием регуляторной и противовоспалительной
187 активности выше, чем провоспалительными кМо, что согласуется с данными
188 об иммуносупрессивной роли чек-пойнт молекул.

189

190 Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о
191 возможной вовлечённости чек-пойнт молекул, экспрессируемых на
192 моноцитах, в патогенез хронической герпесвирусной инфекции. Так,
193 сниженный уровень экспрессии PD-1 и Tim-3 на моноцитах может обусловить
194 их избыточную провоспалительную активность. Ранее было показано, что
195 вирус герпеса секретирует вещества, обладающие хемоаттрактантной
196 активностью в отношении моноцитов и нейтрофилов, индуцирующие
197 высвобождение активных форм кислорода из этих клеток, активирующие
198 фагоцитоз [2]. Таким образом, при персистирующем вирусе формируется
199 локальный участок хронического воспаления. Дефицитные по чек-пойнт
200 молекулам моноциты могут способствовать иммунной дисрегуляции и

201 поддержанию очага, формируется своеобразный порочный круг, участниками
202 которого являются персистирующий вирус герпеса и иммунные клетки с
203 избыточной провоспалительной активностью.

204

205 Как было сказано выше, уровень экспрессии PD-1 и Tim-3 на всех
206 субпопуляциях моноцитов у больных герпесом значительно ниже, чем у
207 доноров. В связи с этим интерес представляют данные о лучшем ответе на
208 терапию пациентов с исходно наиболее низким количеством даблпозитивных
209 по PD-1 и Tim-3 пМо и нМо. Кроме того, повышения количества как
210 экспрессии PD-1 и Tim-3, так и даблпозитивных PD-1⁺/Tim-3⁺-моноцитов у
211 пациентов после курса проведенной терапии зарегистрировано не было.
212 Возможно, изменения экспрессии могут носить отсроченный характер и не
213 проявляться непосредственно после окончания курса терапии, в связи с этим
214 актуальным представляется исследование экспрессии ингибиторных
215 сигнальных молекул на более поздних сроках после терапии. Выявленная
216 нами зависимость ответа на терапию и количества даблпозитивных PD-
217 1⁺/Tim-3⁺ пМо и нМо носит характер тренда и требует дальнейшего
218 подтверждения и объяснения возможной связи между экспрессией
219 сигнальных молекул и ответом на терапию. Вместе с тем, экспрессия PD-1 и
220 Tim-3 различными субпопуляциями моноцитов может стать одним из
221 прогностических критериев для характера течения герпетической инфекции и
222 ответа пациентов на терапию.

223

224 Работа выполнена в рамках государственного задания FGMN 0415-
225 2024-0011.

ТАБЛИЦЫ

Табл. 1. Экспрессия PD-1 и Tim-3 на различных субпопуляциях моноцитов у пациентов с часто рецидивирующей герпетической инфекцией

Table 1. Expression of PD-1 and Tim-3 on different monocyte subpopulations in patients with recurrent herpes infection

			Доноры (n=15) Donors (n=15)	Пациенты (n=26) Patients (n=26)	p _u
кМо (CD14 ⁺⁺⁺ /CD16 ⁻)		%	93,7 [86-95,6]	95,1 [92,5-96]	0,13
кМо	PD-1	%	24 [18-30]	12,1 [7,7-19,1]	0,001
		MFI	632 [607-694]	400 [292-454]	<0,001
	Tim-3	%	73,9 [55-88]	68,2 [48,2-87,9]	0,44
		MFI	1158 [1077-1433]	890 [280-1210]	0,09
пМо (CD14 ⁺⁺⁺ /CD16 ⁺)		%	3,4 [2,1-4]	2,4 [1,5-3,5]	0,31
пМо	PD-1	%	56 [40-71]	28 [15-43,1]	<0,001
		MFI	1138 [994-1591]	484 [357-740]	0,003
	Tim-3	%	95 [90-97,4]	92,7 [83,3-97,9]	0,31
		MFI	1911 [1537-2481]	1298 [321-1687]	0,004
нМо (CD14 ⁺ /CD16 ⁺⁺)		%	2 [1,1-4]	0,9 [0,5-1,5]	0,004
нМо	PD-1	%	56 [41-64]	27,7 [13,4-36]	<0,001
		MFI	987 [787-1312]	562 [452-837]	0,01
	Tim-3	%	87,8 [83-95]	83,5 [56,7-96,4]	0,31
		MFI	1649 [1492-1796]	1038 [376-1519]	0,006

Примечание: данные представлены в виде медианного значения и интерквартильного диапазона (IQR, 25-75%). p_u - достоверность различий между группами пациентов и доноров по U-критерию Манна-Уитни.

Note: data are presented as median and interquartile range (IQR, 25–75%). p_u - significance of differences between groups of patients and donors according to the Mann-Whitney U-test.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Ращупкин Иван Михайлович, лаборант-исследователь, лаборатория клеточной иммунотерапии

Учреждение: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), г. Новосибирск, Россия

Адрес: 630099 г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

Телефон: +7 (383) 236-03-29, e-mail: iwwwanbets@mail.ru

Rashchupkin Ivan Mikhailovich, assistant researcher, Laboratory of Cellular Immunotherapy

Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

630099, Novosibirsk, ul. Yadrintsevskaya, 14

+7 (383) 236-03-29, e-mail: iwwwanbets@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Меледина Илона Валерьевна, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог, заведующая отделением иммунологии клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Meledina Iona Valerevna, Candidate of Science in Medicine, allergist-immunologist, Head, Immunology Department, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Котова Мария Андреевна, врач аллерголог-иммунолог, отделение иммунологии клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Kotova Mariya Andreevna, allergist-immunologist, Immunology Department, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Желтова Ольга Игоревна, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог, отделение иммунологии клиники иммунопатологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Zheltova Olga Igorevna, Candidate of Science in Medicine, allergist-immunologist, Immunology Department, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Блок 3. Метаданные статьи

ЭКСПРЕССИЯ PD-1 И TIM-3 РАЗЛИЧНЫМИ СУБПОПУЛЯЦИЯМИ МОНОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЧАСТО РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

PD-1 AND TIM-3 EXPRESSION ON DIFFERENT SUBPOPULATIONS OF MONOCYTES IN CHRONIC OFTEN RECURRENT HERPESVIRUS INFECTION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

Экспрессия PD-1 и Tim-3 моноцитами

Monocyte expression of PD-1, Tim-3

Ключевые слова: моноциты, герпесвирусная инфекция, PD-1, Tim-3, чек-пойнт молекулы, иммунотерапия

Key words: monocytes, herpesvirus infection, PD-1, Tim-3, checkpoint molecules, immunotherapy

Раздел Объединенный иммунологический форум 2024

Количество страниц текста – 8

Количество таблиц – 1

Количество рисунков – 0

Дата поступления: 31.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Antonsen K.W., Hviid C.V.B., Hagensen M.K., Sorensen B.S., Moller H.J. Soluble PD-1 (sPD-1) is expressed in human macrophages. <i>Cellular Immunology</i> , 2021, Vol. 369: 104435.		doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104435
2	Bellner L., Thoren F., Nygren E., Liljeqvist J-A., Karlsson A., Eriksson K. A proinflammatory peptide from herpes simplex virus type 2 glycoprotein G affects neutrophil, monocyte, and NK cell functions. <i>Journal of Immunology</i> , 2005, Vol. 174, no.4, pp. 2235-2241.		doi: 10.4049/jimmunol.174.4.2235
3	Das M., Zhu C., Kuchroo V.K. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. <i>Immunological Reviews</i> , 2017, Vol. 276, no.1, pp. 97-111.		doi: 10.1111/imr.12520
4	Ghosh C., Luong G., Sun Y. A snapshot of the PD-1/PD-L1 pathway. <i>Journal of Cancer</i> , 2021, Vol. 12, no.9, pp. 2735-2746.		doi: 10.7150/jca.57334
5	Guglietta S, Krieg C. Phenotypic and functional heterogeneity of monocytes in health and cancer in the era of high dimensional technologies. <i>Blood Reviews</i> , 2023, Vol. 58: 101012.		doi: 10.1016/j.blre.2022.101012.
6	Guignant C., Lepape A., Huang X., Kherouf H., Denis L., Poitevin F., Malcus C., Cheron A., Allaouchiche B., Gueyffier F., Ayala A., Monneret G., Venet F. Programmed death-1 levels correlate with increased mortality, nosocomial infection and immune dysfunctions in septic shock patients. <i>Critical Care</i> , 2011, Vol. 15, no.2.		doi: 10.1186/cc10112

7	Ozanska A., Szumczak D., Rybka J. Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease. <i>Scandinavian Journal of Immunology</i>, 2020, Vol. 91, no.1, e12883.		doi: 10.1111/sji.12883.
8	Skrzeczynska-Moncznik J., Bzowska M., Loseke S., Grage-Griebenow E., Zembala M., Pryjma J. Peripheral blood CD14high CD16+ monocytes are main producers of IL-10. <i>Scandinavian Journal of Immunology</i>, 2011, Vol. 67, no.2, pp. 152-159.		doi: 10.1111/j.1365-3083.2007.02051.x.
9	Van Wagoner N., Qushair F., Johnston C. Genital herpes infection: progress and problems. <i>Infectious Disease Clinics of North America</i>, 2023, Vol. 37, no.2, pp. 351-367.		doi: 10.1016/j.idc.2023.02.011
10	Xia Q., Wei L., Zhang Y., Sheng J., Wu W., Zhang Y. Immune Checkpoint Receptors Tim-3 and PD-1 Regulate Monocyte and T Lymphocyte Function in Septic Patients. <i>Mediators of inflammation</i>, 2018, Vol. 2018: 1632902.		doi: 10.1155/2018/1632902
11	Zhu S., Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. <i>Virulence</i>, 2021, Vol. 12, no.1, pp. 2670-2702.		doi: 10.1080/21505594.2021.1982373