

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



И.М. Рашупкин, И.В. Меледина, М.А. Котова, О.И. Желтова

ФГБНУ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия

**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 цитофлуориметрии 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 дубль-позитивных клеток было снижено у больных герпесом во всех трех 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 дубль-позитивных 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.

## Адрес для переписки:

Рашупкин Иван Михайлович  
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14,  
ФГБНУ Научно-исследовательский институт фундаментальной  
и клинической иммунологии.  
Тел.: 8 (383) 236-03-29. E-mail: iwwwanbets@mail.ru

## Contacts:

Ivan M. Rashchupkin  
630099, Russian Federation, Novosibirsk, Yadrincevskaya str., 14,  
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology.  
Phone: +7 (383) 236-03-29. E-mail: iwwwanbets@mail.ru

## Для цитирования:

Рашупкин И.М., Меледина И.В., Котова М.А., Желтова О.И. Экспрессия PD-1 и Tim-3 различными субпопуляциями моноцитов при хронической часто рецидивирующей герпесвирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 3. С. 575–580. doi: 10.15789/2220-7619-PAT-16807

## Citation:

Rashchupkin I.M., Meledina I.V., Kotova M.A., Zheltova O.I. PD-1 and Tim-3 expression on different subpopulations of monocytes in chronic often recurrent herpesvirus infection // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 3, pp. 575–580. doi: 10.15789/2220-7619-PAT-16807

Работа выполнена в рамках государственного задания FGMN 0415-2024-0011.  
The study was performed under the state assignment FGMN 0415-2024-0011.

© Рашупкин И.М. и соавт., 2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-PAT-16807>

## 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., Zheltova O.I.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**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. Twenty-six 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. Three months after 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.

## Введение

Инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса (herpes simplex) I и II типов (HSV-I и HSV-II), являются широко распространенными. Более половины населения Земли инфицированы вирусом простого герпеса [11]. У большинства людей, носителей вируса, инфицирование не сопровождается симптомами герпетической инфекции. Однако у 2–10% заболевание протекает в хронической форме с частыми рецидивами и выраженными симптомами [9]. Причиной этого может являться нарушение иммунного ответа. Основой терапии рецидивирующего герпеса являются противовирусные препараты, блокирующие репликацию вируса герпеса — ациклические нуклеозиды (ацикловир, валацикловир и др.). Полной элиминации вируса, впрочем, не происходит, вследствие чего рецидивы могут повторяться, чаще после отмены противовирусной терапии, но иногда и на фоне ее. Кроме того, в некоторых случаях противовирусная терапия и вовсе не приводит к положительным эффектам: тяжесть и частота рецидивов остаются прежними. В связи с этим активно разрабатываются новые методы терапии герпесвирусной инфекции, способные более отчетливо повлиять на течение заболевания. В иммунологическом отделении НИИФКИ разработан протокол лечения хронической часто рецидивирующей герпесвирусной инфекции,

сочетающий вируссупрессивную и иммуномодулирующую терапию. Данная схема показала хорошую эффективность: у большинства пациентов, получивших лечение, уменьшались тяжесть и частота рецидивов и увеличивался межрецидивный период, у некоторых больных до нескольких лет. Однако некоторые пациенты, получившие лечение по описанной схеме, не отмечали положительного эффекта, заболевание у них продолжало часто и тяжело рецидивировать. В связи с неоднородностью ответа на терапию различных пациентов представляется актуальным изучение потенциальных прогностических биомаркеров эффективности терапии герпесвирусной инфекции.

Различный ответ пациентов на курс иммуномодулирующей и противовирусной терапии может быть связан с индивидуальными особенностями иммунной системы и иммунного ответа. Важную роль в регуляции иммунных реакций, в частности, имеют чек-пойнт молекулы, наиболее изученными из которых являются PD-1 и Tim-3. Первоначально PD-1 и Tim-3 были обнаружены на Т-лимфоцитах, однако впоследствии выяснилось, что спектр клеток, экспрессирующих PD-1 и Tim-3, шире, в частности, эти молекулы экспрессируют и моноциты. Показано, что активация чек-пойнт молекул приводит к подавлению активности клеток и, как следствие, к подавлению Т-клеточного иммунного ответа [3, 4]. Оверэкспрессия PD-1

на лимфоцитах и моноцитах/макрофагах ассоциируется с повышенной частотой нозокомиальных инфекций, более высокой смертностью от сепсиса, что может быть связано с избыточной иммуносупрессивной активностью [1, 6]. Показано увеличение количества моноцитов, секретирующих IL-10 и TNF $\alpha$ , при блокаде PD-1 и Tim-3 [10]. Таким образом, PD-1 и Tim-3 участвуют в регуляции функций иммунных клеток, в частности, моноцитов, и их роль в настоящее время активно исследуется. Анализ экспрессии данных молекул на моноцитах при хронических вирусных инфекциях, однако, ранее не проводился.

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

## Материалы и методы

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

Мононуклеарные клетки выделяли из периферической крови путем центрифугирования в градиенте плотности фиколла-верографи-

на. Методом проточной цитофлуориметрии оценивали количество классических (CD14<sup>++</sup>/CD16<sup>-</sup>; кМо), промежуточных (CD14<sup>++</sup>/CD16<sup>+</sup>; пМо) и неклассических (CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>++</sup>; нМо) моноцитов, уровень экспрессии и среднюю интенсивность флуоресценции PD-1 и Tim-3 в каждой из субпопуляций моноцитов.

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

## Результаты и обсуждение

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

Как у доноров, так и у пациентов процент PD-1-позитивных клеток был выше в субпопуляциях пМо и нМо в сравнении с кМо, аналогичные различия выявлялись и по средней интенсивности флуоресценции (MFI) ( $p < 0,05$ ). В то же время популяции пМо и нМо по указанным показателям между собой не различались. В группе доноров все субпопуляции моноцитов различались между собой как по относительному содержанию Tim-3-позитивных клеток, так и по средней интенсивности флуоресценции Tim-3 ( $p < 0,05$ ). При этом наибольший процент Tim-3<sup>+</sup>-клеток и MFI регистрировался в пМо, а наименьший — в кМо. У пациентов различия между субпопуляциями моноцитов по Tim-3 оказались аналогичными таковым в донорской группе, за исключением отсутствия различий между пМо и нМо по MFI.

Анализ экспрессии PD-1 моноцитами показал снижение относительного содержания PD-1<sup>+</sup>-клеток и средней интенсивности флуоресценции PD-1 во всех трех субпопуляциях моноцитов больных с герпесвирусной инфекцией

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

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

			<b>Доноры (n = 15)</b> Donors (n = 15)	<b>Пациенты (n = 26)</b> Patients (n = 26)	<b>P<sub>u</sub></b>
<b>кМо (CD14<sup>++</sup>/CD16<sup>-</sup>)</b>		%	93,7 [86–95,6]	95,1 [92,5–96]	0,13
<b>кМо</b>	<b>PD-1</b>	%	24 [18–30]	12,1 [7,7–19,1]	0,001
		MFI	632 [607–694]	400 [292–454]	< 0,001
	<b>Tim-3</b>	%	73,9 [55–88]	68,2 [48,2–87,9]	0,44
		MFI	1158 [1077–1433]	890 [280–1210]	0,09
<b>пМо (CD14<sup>++</sup>/CD16<sup>+</sup>)</b>		%	3,4 [2,1–4]	2,4 [1,5–3,5]	0,31
<b>пМо</b>	<b>PD-1</b>	%	56 [40–71]	28 [15–43,1]	< 0,001
		MFI	1138 [994–1591]	484 [357–740]	0,003
	<b>Tim-3</b>	%	95 [90–97,4]	92,7 [83,3–97,9]	0,31
		MFI	1911 [1537–2481]	1298 [321–1687]	0,004
<b>нМо (CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>++</sup>)</b>		%	2 [1,1–4]	0,9 [0,5–1,5]	0,004
<b>нМо</b>	<b>PD-1</b>	%	56 [41–64]	27,7 [13,4–36]	< 0,001
		MFI	987 [787–1312]	562 [452–837]	0,01
	<b>Tim-3</b>	%	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<sub>u</sub> — 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<sub>u</sub> — significance of differences between groups of patients and donors according to the Mann-Whitney U-test.

( $p < 0,05$ ) (табл.) в сравнении с донорской группой. В то же время относительное содержание Tim-3-позитивных клеток у больных не снижалось ни в одной из популяций моноцитов. Средняя интенсивность флуоресценции Tim-3, однако, была снижена во всех популяциях: в пМо и нМо регистрировалось достоверное снижение ( $p = 0,003$  и  $p = 0,006$  соответственно), в кМо изменения были выражены на уровне тренда ( $p = 0,09$ ) (табл.). Помимо этого, у больных во всех трех субпопуляциях моноцитов было выявлено значимое снижение доли дубль-позитивных PD-1<sup>+</sup>/Tim-3<sup>+</sup>-моноцитов в сравнении с донорской группой.

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

Все пациенты, рекрутированные в исследование, получили курс противовирусной и иммуномодулирующей терапии в условиях стационара. Субпопуляционный состав моноцитов и уровень экспрессии PD-1 и Tim-3 оценивали также сразу после проведенной терапии. Было показано, что содержание PD-1<sup>+</sup>-моноцитов и MFI PD-1 после терапии не из-

меняется ни в одной из субпопуляций. Вместе с тем относительное содержание Tim-3<sup>+</sup>-клеток после терапии значимо снижалось в субпопуляциях пМо (82,6% [54,3–94,3] в сравнении с 92,7% [83,3–97,9] до терапии,  $p < 0,001$ ) и нМо (65,9% [37,5–81,8] в сравнении с 83,5% [56,7–96,4] до терапии,  $p = 0,018$ ), оставаясь при этом на прежнем уровне в кМо. Снижения MFI Tim-3 после курса лечения зарегистрировано не было.

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



Популяция циркулирующих моноцитов человека является гетерогенной. Традиционно по соотношению экспрессии CD14 и CD16 выделяются три субпопуляции — классические, промежуточные и неклассические моноциты. Эти субпопуляции рассматриваются как стадии дифференцировки (от классических к неклассическим) и обладают различными свойствами. Так, кМо традиционно рассматриваются как клетки с преимущественно провоспалительными свойствами, обладающие высокой способностью к фагоцитозу, продукции активных форм кислорода и миграции в очаг воспаления [7]. ПМо также ранее рассматривались как провоспалительные клетки, поскольку они активно продуцируют провоспалительные цитокины и способны дифференцироваться в M1-макрофаги в тканях, однако в последнее время считается, что свойства пМо зависят от поступающих сигналов и могут быть как преимущественно про-, так и противовоспалительными [8]. НМо, в свою очередь, обычно рассматриваются как клетки с преобладанием регуляторной и противовоспалительной активности [5]. Все популяции моноцитов экспрессируют ингибиторные сигнальные молекулы PD-1 и Tim-3 (также обозначаемые как чек-пойнт молекулы). Экспрессия PD-1 и Tim-3 CD16<sup>+</sup>-моноцитами с преобладанием регуляторной и противовоспалительной активности выше, чем провоспалительными кМо, что согласуется с данными об иммуносупрессивной роли чек-пойнт молекул.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о возможной вовлеченности чек-пойнт молекул, экспрессируемых на моноцитах, в патогенез хронической герпесвирусной инфекции. Так, сниженный уровень экспрессии PD-1 и Tim-3 на моноцитах может обусловить их избыточную провоспалительную активность. Ранее было показано, что вирус герпеса секретирует вещества, обладающие

хемоаттрактантной активностью в отношении моноцитов и нейтрофилов, индуцирующие высвобождение активных форм кислорода из этих клеток, активирующие фагоцитоз [2]. Таким образом, при персистирующем вирусе формируется локальный участок хронического воспаления. Дефицитные по чек-пойнт молекулам моноциты могут способствовать иммунной дисрегуляции и поддержанию очага, формируется своеобразный порочный круг, участниками которого являются персистирующий вирус герпеса и иммунные клетки с избыточной провоспалительной активностью.

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

## Список литературы/References

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. *Cell. Immunol.*, 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. *J. Immunol.*, 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. *Immunol. Rev.*, 2017, vol. 276, no. 1, pp. 97–111. doi: 10.1111/immr.12520
4. Ghosh C., Luong G., Sun Y. A snapshot of the PD-1/PD-L1 pathway. *J. Cancer*, 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. *Blood Rev.*, 2023, vol. 58: 101012. doi: 10.1016/j.blre.2022.101012
6. Guignat 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. *Critical Care*, 2011, vol. 15, no. 2: R99. doi: 10.1186/cc10112
7. Ozanska A., Szumczak D., Rybka J. Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease. *Scand. J. Immunol.*, 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. *Scand. J. Immunol.*, 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. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 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. *Mediators Inflamm.*, 2018, vol. 2018: 1632902. doi: 10.1155/2018/1632902
11. Zhu S., Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence*, 2021, vol. 12, no. 1, pp. 2670–2702. doi: 10.1080/21505594.2021.1982373

---

**Авторы:**

**Ращупкин И.М.**, лаборант-исследователь лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия;  
**Меледина И.В.**, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, зав. отделением иммунологии клиники иммунопатологии ФГБНУ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия;  
**Котова М.А.**, врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии клиники иммунопатологии ФГБНУ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия;  
**Желтова О.И.**, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии клиники иммунопатологии ФГБНУ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия;

**Authors:**

**Rashchupkin I.M.**, Research Laboratory Assistant, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation;  
**Meledina I.V.**, PhD (Medicine), Allergist-Immunologist, Head of the Immunology Department, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation;  
**Kotova M.A.**, Allergist-Immunologist, Immunology Department, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation;  
**Zheltova O.I.**, PhD (Medicine), Allergist-Immunologist, Immunology Department, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation.

---

Поступила в редакцию 31.03.2024  
Принята к печати 01.04.2024

Received 31.03.2024  
Accepted 01.04.2024