

ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛ CD80 И HLA-DR НА МОНОЦИТАХ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

**Чурина Е.Г.^{1,2}, Попова А.В.¹, Уразова О.И.^{1,3}, Патышева М.Р.^{2,4},
Чумакова С.П.¹, Колобовникова Ю.В.¹, Казакова Е.О.²**

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники», г. Томск, Россия

⁴ Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Резюме. В работе исследованы особенности экспрессии провоспалительных молекул CD80 и HLA-DR на моноцитах у больных туберкулезом легких, в зависимости от клинической формы заболевания и чувствительности возбудителя к противотуберкулезным лекарственным средствам. Обследовано 45 пациентов с впервые выявленным ТБ легких (25 мужчин и 20 женщин в возрасте от 18 до 55 лет, средний возраст – 44,0±12,4 лет). В контрольную группу вошли 15 здоровых доноров с соответствующими группе больных ТБ характеристиками. Материалом исследования служила венозная кровь. Исследование иммунофенотипа моноцитов проводили методом проточной цитометрии в цельной крови с использованием моноклональных антител (eBioscience, USA) на проточном цитометре Cytotrex (Beckman Coulter, США). Определяли содержание клеток, экспрессирующих поверхностные маркеры моноцитов: CD14, CD45, CD80 и HLA-DR. Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ SPSS Statistics 17.0 и Microsoft Excel. В ходе проведения исследования нами сформулирована научная гипотеза, согласно которой, моноциты у больных ТБ, еще находясь в циркуляции, в процессе миграции в очаг воспаления, могут экспрессировать маркеры активации, ключевыми из которых являются молекулы CD80 и HLA-DR. Анализ общего количества CD14⁺ моноцитов показал его снижение при всех формах и вариантах течения туберкулеза легких по сравнению с группой контроля. Оценка экспрессии провоспалительных маркеров – маркера активации HLA-DR и молекулы костимуляции CD80 на CD14⁺ позитивных моноцитах – показала, что у всех больных ТБ численность моноцитов с экспрессией HLA-DR была выше, чем у здоровых доноров. В группе больных ИТБ экспрессия HLA-DR на CD14⁺ моноцитах была на 15% выше, чем у больных с ДТБ. Экспрессия CD80 на CD14⁺ моноцитах у больных ТБ не имела межгрупповых различий и варьировала в пределах нормы. Таким образом, дисбаланс в структуре моноцитов крови у больных туберкулезом легких, независимо от его клинической формы и лекарственной чувствительности

Адрес для переписки:

Чурина Елена Георгиевна
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2.
Тел.: 8 (913) 806-07-00.
E-mail: Lena1236@yandex.ru

Address for correspondence:

Churina Elena G.
Siberian State Medical University
634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovsky trakt, 2.
Phone: 7 (913) 806-07-00.
E-mail: Lena1236@yandex.ru

Образец цитирования:

Е.Г. Чурина, А.В. Попова, О.И. Уразова, М.Р. Патышева, С.П. Чумакова, Ю.В. Колобовникова, Е.О. Казакова «Экспрессия молекул CD80 и HLA-DR на моноцитах крови у больных туберкулезом легких» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 5. С. 1183-1190.
doi: 10.15789/1563-0625-EOC-2348
© Чурина Е.Г. и соавт., 2021

For citation:

E.G. Churina, A.V. Popova, O.I. Urazova, M.R. Patysheva, S.P. Chumakova, Yu.V. Kolobovnikova, E.O. Kazakova "Expression of CD80 and HLA-DR molecules on blood monocytes in patients with pulmonary tuberculosis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 5, pp. 1183-1190.
doi: 10.15789/1563-0625-EOC-2348
DOI: 10.15789/1563-0625-EOC-2348

возбудителя, развивается вследствие снижения общего количества CD14⁺ клеток при повышении относительного числа моноцитов, экспрессирующих маркер активации HLA-DR (провоспалительный фенотип); при этом экспрессия молекулы костимуляции CD80 на моноцитах соответствует норме.

Ключевые слова: моноциты, туберкулез легких, врожденный иммунитет, иммунный ответ, CD80, HLA-DR

EXPRESSION OF CD80 AND HLA-DR MOLECULES ON BLOOD MONOCYTES IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Churina E.G.^{a, b}, Popova A.V.^a, Urazova O.I.^{a, c}, Patysheva M.R.^{b, d},
Chumakova S.P.^a, Kolobovnikova Yu.V.^a, Kazakova E.O.^b

^a Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

^b National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

^c Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics, Tomsk, Russian Federation

^d Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Abstract. We examined expression pattern of CD80 and HLA-DR pro-inflammatory molecules on the monocytes in patients with pulmonary tuberculosis (TB), depending on the clinical form of the disease and susceptibility of the pathogen to anti-tuberculosis drugs. The study involved forty-five patients with newly diagnosed pulmonary TB (25 men and 20 women aged 18 to 55 years, average age – 44.0±12.4 years). The control group included 15 healthy donors with similar socio-demographic characteristics as in TB patients. Venous blood was used as biomaterial for assays. Studies of the monocyte immunophenotype were carried out by flow cytometry of whole blood cells using Cytoflex flow cytometer (Beckman Coulter, USA) with specific monoclonal antibodies (eBioscience, USA). We determined the content of cells expressing surface markers of monocytes, i.e., CD14, CD45, CD80, and HLA-DR. The results of this study were evaluated using SPSS Statistics 17.0 standard software package and Microsoft Excel. In the course of the study, we have suggested a working hypothesis that the monocytes in TB patients, still being in circulation, can express activation markers during their migration to inflammation focus, especially CD80 and HLA-DR molecules. Analysis of the total CD14⁺ monocyte number showed its decrease in all forms and variants of clinical course of pulmonary tuberculosis compared with the control group. Assessment of pro-inflammatory markers expressed on CD14 positive monocytes, i.e., HLA-DR activation marker and CD80 co-stimulatory molecule, showed that the number of monocytes with HLA-DR expression in all TB patients was higher than in healthy donors. HLA-DR expression on CD14⁺ monocytes in the group of patients with infiltrative TB proved to be 15% higher than in patients with disseminated TB. The expression of CD80 on CD14⁺ monocytes in TB patients showed no differences between the groups and varied within the normal range. Hence, an imbalance within monocyte population in patients with pulmonary tuberculosis, regardless of its clinical form and drug sensitivity of the pathogen is developed, due to decrease in total number of CD14⁺ cells, along with increased relative number of monocytes expressing HLA-DR activation marker (pro-inflammatory phenotype). Meanwhile, expression of the CD80 co-stimulatory molecule on monocytes was within normal values.

Keywords: monocytes, pulmonary tuberculosis, innate immunity, immune response, CD80, HLA-DR

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 19-315-90018), Совета по грантам Президента Российской Федерации для ведущих научных школ (НШ-2690.2018.7).

Введение

Моноциты – мононуклеарные миелоидные клетки, которые развиваются в костном мозге и циркулируют в кровотоке. Моноциты играют зна-

чимую роль в иммунном ответе на *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). Пополнение пула резидентных альвеолярных макрофагов происходит за счет активной миграции моноцитов в очаг воспаления. Провоспалительные моноциты представляют собой промежуточную стадию дифференцировки классически активированных M1-макрофагов, с высоким иммуновоспалительным потенциалом и, таким образом, способствуют эффективной реализации врожденных механизмов противотуберкулезного иммунитета [9].

Известно, что инфицирование человеческих моноцитов *Mtb in vitro* влияет на их дифференцировку. Так, моноциты, инфицированные *Mtb*, имели меньшее количество гранул, низкую экспрессию молекул МНС класса II, рецепторов CD16, CD36, CD86 и демонстрировали пониженное количество цитоплазматических выступов по сравнению с клетками, дифференцированными в отсутствие микобактерий. Инфицированные клетки продуцировали меньше провоспалительных цитокинов IL-6, IL-10, IL-12p70, TNF α и высокое количество IL-1 β в ответ на стимуляцию бактериальным липополисахаридом [2]. Течение туберкулеза легких (ТБ) сопровождается как избыточной активацией, повреждающей ткань легких, так и супрессией иммунного ответа, причем клиническая манифестация заболевания и его прогрессирующее течение связаны, как правило с дефицитом факторов врожденной иммунной защиты, в том числе с дисфункцией моноцитов/макрофагов. В связи с изложенным, целью работы явилось оценить экспрессию провоспалительных молекул CD80 и HLA-DR на моноцитах крови у больных туберкулезом легких, в зависимости от клинической формы заболевания и лекарственной чувствительности возбудителя к противотуберкулезным средствам.

Материалы и методы

Всего было обследовано 45 пациентов с впервые выявленным ТБ легких (25 мужчин и 20 женщин в возрасте от 18 до 55 лет, средний возраст – 44,0 \pm 12,4 лет). Все пациенты были разделены на две группы по форме заболевания: группу с инфильтративным туберкулезом легких (ИТБ) составили 27 человек, группу с диссеминированным туберкулезом легких (ДТБ) – 18 человек. При делении больных ТБ на группы учитывалась чувствительность возбудителя к основным противотуберкулезным средствам (ПТС): группу пациентов, выделяющих *Mtb*, чувствительные к основным ПТС, составили 34 человека, во вторую

группу были включены 11 пациентов, выделяющих *Mtb*, устойчивые к ПТС основного ряда (изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу). В контрольную группу вошли 15 здоровых доноров с соответствующими группе больных ТБ характеристиками по полу и возрасту (10 мужчин и 5 женщин в возрасте от 18 до 55 лет, средний возраст 44,2 \pm 12,4 лет).

Материалом (объектом) исследования служила венозная кровь. Забор крови проводился утром натощак из локтевой вены до начала проведения химиотерапии ПТС. Исследование иммунофенотипа моноцитов проводили методом проточной цитометрии в цельной крови с использованием моноклональных антител (eBioscience, США) на проточном цитофлуориметре Cytotflex (Beckman Coulter, США). Обработку полученных данных проводили с помощью программы CytExpert 2.0. Определяли содержание клеток, экспрессирующих поверхностные маркеры моноцитов: CD14, CD45, CD80 и HLA-DR. Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ SPSS Statistics 17.0 и Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Анализ общего количества CD14⁺ моноцитов показал его снижение у больных туберкулезом легких (ТБ) независимо от клинической формы заболевания и чувствительности возбудителя к противотуберкулезным средствам (ПТС) по сравнению с их численностью у здоровых доноров (табл. 1, рис. 1).

Оценка экспрессии провоспалительных маркеров – маркера активации HLA-DR и молекулы костимуляции CD80 на CD14⁺-позитивных моноцитах – показала, что у всех больных ТБ численность моноцитов с экспрессией HLA-DR была выше, чем у здоровых доноров. В группе больных ИТБ экспрессия HLA-DR на CD14⁺ моноцитах была на 15% выше, чем у больных с ДТБ. Экспрессия CD80 на CD14⁺ моноцитах у больных ТБ не имела межгрупповых различий и варьировала в пределах нормы (табл. 1).

Высокая эффективность активации врожденного иммунитета при туберкулезе легких (ТБ) играет решающую роль в развитии и исходах заболевания. Нарушения индуктивной фазы иммунного ответа часто связаны с формированием толерантности к антигену уже на стадии его презентации. Мобилизация моноцитов и поступление их в системный кровоток из костного мозга всегда обусловлены усиленной антигенной на-

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ CD14⁺ МОНОЦИТОВ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ МОЛЕКУЛЫ CD80 И HLA-DR, В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ К ПТС (%), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. CONTENT OF CD14⁺ MONOCYTES, EXPRESSING CD80 AND HLA-DR MOLECULES, IN THE BLOOD IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS, DEPENDING ON THE CLINICAL FORM OF THE DISEASE AND ON THE DRUG SENSITIVITY OF THE PATHOGEN TO ANTI-TB (%), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Наименование моноцитов и их содержание, % Name of monocytes and their content, %	Здоровые доноры Healthy donors	Больные ИТБ Patients with infiltrative tuberculosis	Больные ДТБ Patients with disseminated tuberculosis	Больные ЛЧ ТБ Patients with drug-sensitive tuberculosis	Больные ЛУ ТБ Patients with drug-resistant tuberculosis
моноциты, % monocytes, % CD14 ⁺	88,01 (77,23-91,72)	75,12* (56,43-96,51)	73,22* (39,27-87,56)	75,13* (61,22-87,01)	76,22 (59,21-90,11)
моноциты, % monocytes, % CD14 ⁺ CD80 ⁺	1,11 (0,64-2,13)	1,72 (0,56-1,92)	1,53 (0,71-1,82)	1,03 (0,51-1,52)	0,82 (0,56-1,82)
моноциты, % monocytes, % CD14 ⁺ HLA-DR ⁺	50,51 (34,04-59,17)	78,24* (60,51-89,52)	66,54** (32,22-80,23)	72,21* (63,12-83,41)	79,56* (63,57-86,51)

Примечание. * – уровень статистической значимости различий по сравнению со значением показателя у здоровых доноров $p < 0,05$; ** – у больных ИТБ.

Note. *, the level of statistical significance of differences compared to the value of the indicator in healthy donors $p < 0.05$; **, in patients with ITB.

грузкой, запросом на резидентные макрофаги иммунной системы при развитии воспаления.

К общепризнанным феноменам моноцитов/макрофагов относят высокую чувствительность к сигналам микроокружения и определяющее влияние этих сигналов на изменение фенотипических и функциональных свойств клеток [3, 11]. Для понимания роли макрофагов в определенном органе необходимо использовать комплексный подход для изучения характеристик данной популяции клеток. Моноцит – циркулирующий вариант клеток ретикулоэндотелиальной системы, в то время как макрофаг – тканевый. Превращение моноцита в макрофаг, как правило, происходит под влиянием клеточного и тканевого микроокружения, приводит к экспрессии в ядре клетки новых генов и рассматривается как дифференцировка, регулируемая колониестимулирующим фактором макрофагов (M-CSF).

В ходе проведения исследования нами была сформулирована научная гипотеза, согласно которой моноциты у больных ТБ, еще находясь в

циркуляции, в процессе миграции в очаг воспаления, могут экспрессировать маркеры активации, ключевыми из которых являются молекулы CD80 и HLA-DR.

В ходе фенотипирования моноцитов мы установили, что при общем снижении численности циркулирующих CD14-позитивных моноцитов крови у больных ТБ независимо от его клинической формы и чувствительности *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)* к ПТС отмечается высокая экспрессия маркеров активации клеток по провоспалительному фенотипу (HLA-DR-позитивные моноциты). Эти изменения наиболее выражены у больных ИТБ и ЛУ ТБ. Интересно, что экспрессия костимулирующей молекулы CD80 на моноцитах крови не отличалась от группы контроля во всех обследованных группах больных ТБ (табл. 1).

Известно, что костимулирующая молекула CD80, наряду с маркером CD86, является членом семейства молекул B7 [7]. Маркеры CD80 и CD86 обнаружены не только на дендритных клетках,

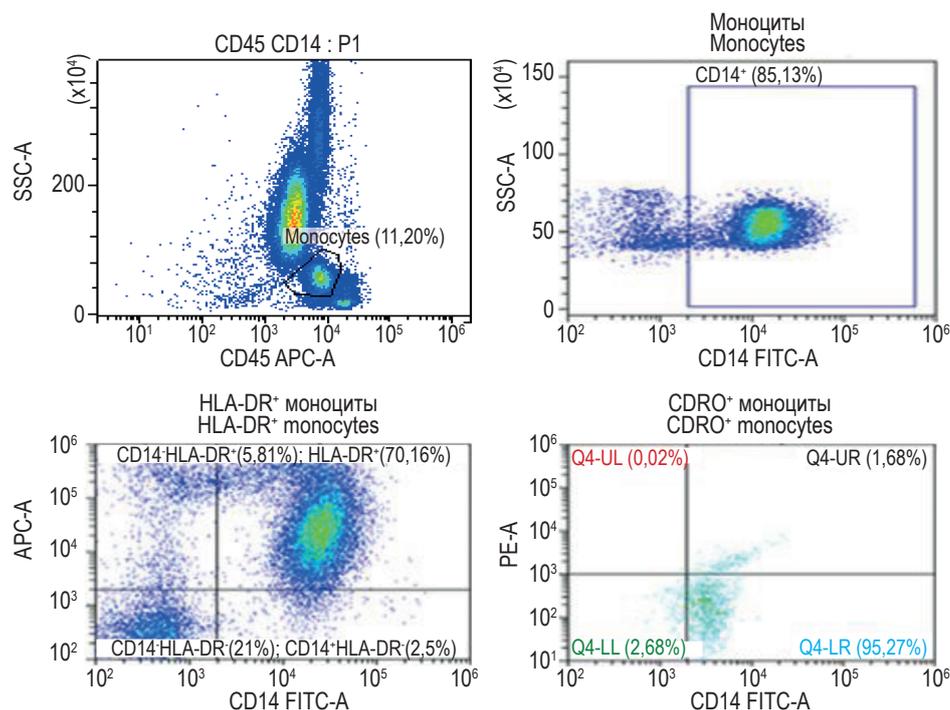


Рисунок 1. Скатерограммы распределения CD14-позитивных моноцитов в крови здорового донора

Примечание. Экспрессия провоспалительных маркеров HLA-DR и CD80 на CD14⁺ моноцитах у здоровых доноров, %.

Figure 1. Distribution scan pattern of CD14-positive monocytes in the blood of a healthy donor

Note. Expression of pro-inflammatory markers of HLA-DR and CD80 on CD14⁺ monocytes in healthy donors, %.

активированных В-клетках и макрофагах, но и на непрофессиональных антигенпрезентирующих клетках [10]. Молекула CD80, очень часто в тандеме с CD86, играет важную роль в регуляции как адаптивного, так и врожденного иммунитета. Эти молекулы являются лигандами для рецептора CD28 на наивном Т-лимфоците и их взаимодействие – важный костимулирующий сигнал в иммунологическом синапсе между макрофагом и Т-клеткой, который приводит к активации, пролиферации и дифференцировке Т-клеток в необходимом направлении [12]. CD80 является ключевым маркером активации моноцитов/макрофагов и в отсутствие антигенной нагрузки он не экспрессируется на клетках [14]. При воспалении взаимодействие макрофага через антиген главного комплекса гистосовместимости МНС-II с рецептором на Т-клетке приводит к активации CD80 [1].

Поскольку молекула CD86 экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках конститутивно, а для их активации необходима, в первую

очередь, молекула CD80, то отсутствие статистически значимых изменений экспрессии CD80 на моноцитах крови у больных ТБ в сравнении с группой контроля свидетельствует о недостаточности провоспалительного потенциала моноцитов при туберкулезной инфекции при наличии антигена в организме.

HLA-DR конститутивно экспрессируется на моноцитах, макрофагах и дендритных клетках. Моноциты здоровых людей экспрессируют на своей поверхности молекулы HLA-DR с высокой степенью плотности. Экспрессия маркера на моноцитах имеет ключевое значение для презентации микробных пептидов Т-клеткам, что способствует инициации адаптивного иммунного ответа [15]. Многие исследования показали отрицательную роль снижения экспрессии HLA-DR на макрофагах. Моноциты и макрофаги со сниженной или отсутствующей экспрессией молекул HLA-DR не могут выполнять свою антигенпрезентирующую функцию. Поэтому изменение экспрессии HLA-DR на моноцитах/

макрофагах считается оптимальным маркером динамики иммунного ответа у пациентов в критическом состоянии, например, при развитии сепсиса [13]. Снижение экспрессии HLA-DR на моноцитах описано при травмах, после операций, при остром панкреатите и обширных ожогах [5, 6]. Имеются данные о том, что при развитии внутрибольничной инфекции снижение экспрессии на моноцитах HLA-DR в дальнейшем способствовало развитию бактериемии [4, 8]. Установленную нами высокую экспрессию HLA-DR на поверхности моноцитов у больных ТБ в целом можно рассматривать как позитивную тенденцию. Наличие маркера активации свидетельствует о сохранении антигенпрезентирующей функции клеток в ответ на проникновение *Mtb* в организм хозяина. Интересно, что в группе больных ИТБ – наиболее благоприятной клинической формой, экспрессия провоспалительного маркера HLA-DR на CD14⁺ моноцитах была на 15% выше, чем у больных с ДТБ (табл. 1). Таким образом, изучение экспрессии на моноцитах мо-

лекул CD80 и HLA-DR у больных туберкулезом легких позволило нам прийти к заключению, что предшественники макрофагов – моноциты – уже в процессе миграции в очаг воспаления начинают приобретать провоспалительный фенотип – экспрессировать маркеры активации и костимуляции, что в дальнейшем, вероятно, будет способствовать их трансформации в M1-макрофаги в очаге воспаления.

Выводы

Дисбаланс в структуре моноцитов крови у больных туберкулезом легких независимо от его клинической формы и лекарственной чувствительности возбудителя к противотуберкулезным средствам развивается вследствие снижения общего количества CD14⁺ клеток при повышении относительного числа моноцитов, экспрессирующих маркер активации HLA-DR, при этом экспрессия молекулы костимуляции CD80 на моноцитах соответствует норме.

Список литературы / References

1. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology: textbook]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
2. Castano D., Garcia L.F., Rojas M. Increased frequency and cell death of CD16⁺ monocytes with *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2011, Vol. 91, no. 5, pp. 348-360.
3. Gordon S., Pluddemann A., Estrada F.M. Macrophage heterogeneity in tissues: phenotypic diversity and functions. *Immunol. Rev.*, 2014, Vol. 262, no. 1, pp. 36-55.
4. Grimaldi D., Louis S., Pène F., Sirgo G., Rousseau C., Claessens L. Vimeux Y.E., Cariou A., Mira J.P., Hosmalin A., Chiche J.D. Profound and persistent decrease of circulating dendritic cells is associated with ICU-acquired infection in patients with septic shock. *Intensive Care Med.*, 2011, Vol. 37, no. 9, pp. 1438-1446.
5. Monneret G., Lepape A., Voirin N., Bohé J., Venet F., Debard A.L., Thizy H., Bienvenu J., Gueyffier F., Vanhems P. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med.*, 2006, Vol. 32, no. 8, pp. 1175-1183.
6. Monneret G., Venet F., Pachot A., Lepape A. Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: a new skin for the old ceremony. *Mol. Med.*, 2008, Vol. 14, no. 1/2, pp. 64-78.
7. Peyravian N., Gharib E., Moradi A., Mobahat M., Tarban P., Azimzadeh P., Nazemalhosseini-Mojarad E., Aghdaei H.A. Evaluating the expression level of co-stimulatory molecules CD 80 and CD 86 in different types of colon polyps. *Curr. Res. Transl. Med.*, 2018, Vol. 66, no. 1, pp. 19-25.
8. Poehlmann H., Schefold J.C., Zuckermann-Becker H., Volk H.D., Meisel C. Phenotype changes and impaired function of dendritic cell subsets in patients with sepsis: a prospective observational analysis. *Crit. Care.*, 2009, Vol. 13, no. 4, R119. doi: 10.1186/cc7969.
9. Sampath P., Moideen K., Ranganathan U.D., Bethunaickan R. Monocyte subsets: phenotypes and function in tuberculosis infection. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 1726. doi: 10.3389/fimmu.2018.01726.
10. Scarpa M., Brun P., Scarpa M., Morgan S., Porzionato A., Kotsafti A., Bortolami M., Buda A., Dina R., Macchi V., Sturmiolo G.C., Ruggie M., Bardini R., Castagliuolo I., Angriman I., Castoro C. CD80-CD28 signaling controls the progression of inflammatory colorectal carcinogenesis. *Oncotarget*, 2015, Vol. 6, no. 24, pp. 20058-20069.
11. Sica A., Erreni M., Allavena P., Porta C. Macrophage polarization in Pathology. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2015, Vol. 72, no. 1, pp. 4111-4126.
12. Tae A.G., Khaled C.M., Barakat H. Revealing the atomistic details behind the binding of B7-1 to CD28 and CTLA-4: A comprehensive protein-protein modelling study. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.*, 2018, Vol. 1862, no. 12, pp. 2764-2778.

13. Venet F, Lukaszewicz A.C., Payen D, Hotchkiss R., Monneret G. Monitoring the immune response in sepsis: a rational approach to administration of immunoadjuvant therapies. *Curr. Opin Immunol.*, 2013, Vol. 25, no. 4, pp. 477-483.
14. Wang L.X., Mei Z.Y., Zhou J.H., Yao Y.S., Li Y.H., Xu Y.H., Li J.X., Gao X.N., Zhou M.H., Jiang M.M., Gao L., Ding Y., Lu X.C., Shi J.L., Luo X.F., Wang J., Wang L.L., Qu C., Bai X.F., Yu L. Low dose decitabine treatment induces CD80 expression in cancer cells and stimulates tumor specific cytotoxic T lymphocyte responses. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 5, e62924. doi: 10.1371/journal.pone.0062924.
15. Zhuang Y., Peng H., Chen Y., Zhou S., Chen Y. Dynamic monitoring of monocyte HLA-DR expression for the diagnosis, prognosis, and prediction of sepsis. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*, 2017, Vol. 22, pp. 1344-1354.

Авторы:

Чурина Е.Г. — д.м.н., профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры органической химии и ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия

Попова А.В. — аспирант кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Уразова О.И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующая кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники», г. Томск, Россия

Патышева М.Р. — младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; младший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия

Authors:

Churina E.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University; Professor, Department of Organic Chemistry, Leading Research Associate of Laboratory of Translational Cell and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

Popova A.V., Postgraduate Student, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Urazova O.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Pathophysiology Division, Siberian State Medical University; Professor, Department of Complex Information Security of Computer Systems, Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics, Tomsk, Russian Federation

Patysheva M.R., Junior Research Associate, Laboratory of Tumor Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Junior Research Associate, Laboratory of Translational Cell and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

Чумакова С.П. — д.м.н., профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Колобовникова Ю.В. — д.м.н., профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Казакова Е.О. — младший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия

Chumakova S.P., PhD, MD (Medicine) Professor, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Kolobovnikova Yu.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Kazakova E.O., Junior Research Associate, Laboratory of Translational Cell and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

Поступила 24.04.2021
Принята к печати 27.04.2021

Received 24.04.2021
Accepted 27.04.2021