

УДК 616-092

Активность ингибирующего сигнального пути Т-клеточного иммуноглобулина и муцин-домена-3 (Tim-3) у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1

Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 672090, Чита, ул. Горького, 39а

Актуальность. Одной из патофизиологических составляющих критических состояний является системное воспаление. Каскад реакций врожденного и адаптивного иммунитета, лежащий в основе системного воспалительного ответа, протекает в два этапа от гипервоспалительной системной реакции до противовоспалительной компенсаторной фазы и иммуносупрессии. Поиск маркеров прогнозирования тяжести критических состояний и возможных путей коррекции остается актуальным научным направлением.

Цель исследования. Оценить активность ингибирующего сигнального пути Tim-3 у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1.

Материалы и методы. Обследовали 85 больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Из них 30 пациентов с тяжёлой, 55 – с нетяжёлой формой пневмонии. Диагноз гриппа А/Н1N1 подтверждался положительным результатом ПЦР-анализа. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых» (2019) и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трёх «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжёлая»). Методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе Beckman Coulter (США), используя наборы для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel Beckman Coulter (США), определяли плазменную концентрацию молекулы Tim-3.

Результаты. Установлено, что у больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация Tim-3 увеличилась в два раза относительно контроля, при этом в группе больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 у которых наступил летальный исход, концентрация Tim-3 увеличивалась более выражено.

Заключение. Статистически значимое увеличение концентрации Tim-3 у больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1, свидетельствует о вовлечении в иммунологический каскад, ингибирующий Т-клеточный ответ, сигнального пути Tim-3 и ассоциировано с тяжестью состояния и летальностью.

Ключевые слова: грипп А/Н1N1; пневмония; Т-клеточный ответ; Tim-3.

Для цитирования: Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г. Активность ингибирующего сигнального пути Т-клеточного иммуноглобулина и муцин-домена-3 (Tim-3) у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Патогенез. 2022; 20(1): 63-68

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.01.63-68

Для корреспонденции: Малярчиков Андрей Викторович, e-mail: malyarchikov@bk.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовом обеспечении ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 24.02.2022

Activity of the inhibitory signaling pathway of T-cell immunoglobulin and mucin-domain-3 (Tim-3) in patients with pneumonia associated with influenza A/H1N1

Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G.

Chita State Medical Academy,
Gorkogo St. 39a, Chita 672090, Russian Federation

Background. One of the pathophysiological components of critical conditions is systemic inflammation. The innate and adaptive immune response cascade underlies the systemic inflammatory response and proceeds in two stages, from a hyperinflammatory systemic response to an anti-inflammatory compensatory phase and immunosuppression. The search for markers predicting the severity of critical conditions and possible ways of their correction remains an important scientific direction.

Aim. To evaluate the activity of the Tim-3 inhibitory signaling pathway in patients with pneumonia associated with influenza A/H1N1.

Materials and methods. 85 pneumonia patients with influenza A/H1N1 were evaluated. Of these patients, 30 patients had severe pneumonia and 55 had non-severe pneumonia. The diagnosis of influenza A/H1N1 was confirmed by a positive PCR test. The CURB/CRB-65 scales were used to diagnose and assess the severity of pneumonia; SMART-COP, as well as the Federal clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation "Community-acquired pneumonia in adults", 2019 and the IDSA/ATS criteria. In the presence of one "major" or three "minor" criteria, pneumonia was considered "severe". The plasma concentration of the Tim-3 molecule was determined by flow cytometry with a Beckman Coulter (USA) analyzer using LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel Beckman Coulter (USA) multiplex analysis kits.

Results. It was found that in patients with severe pneumonia and influenza A/H1N1, the Tim-3 concentration was increased twofold compared to the control, while in the group of patients with severe pneumonia and influenza A/H1N1 who had a fatal outcome, the Tim-3 concentration was increased even more, by 2.3 times.

Conclusion. A statistically significant increase in the Tim-3 concentration in patients with severe pneumonia associated with A/H1N1 influenza indicates the involvement of the Tim-3 signaling pathway in the immunological cascade that inhibits the T-cell response and is associated with the severity of the condition and mortality.

Key words: influenza A/H1N1; pneumonia; T cell response; Tim-3.

For citation: Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G. [Activity of the inhibitory signaling pathway of T-cell immunoglobulin and mucin-domain-3 (Tim-3) in patients with pneumonia associated with influenza A/H1N1]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2022; 20(1): 63-68 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.01.63-68

For correspondence: Malyarchikov Andrey Viktorovich, e-mail: malyarchikov@bk.ru

Funding. The study was supported by the Chita State Medical Academy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 24.02.2022

Введение

Одной из патофизиологических составляющих критических состояний является системное воспаление. Каскад реакций врожденного и адаптивного иммунитета, лежащий в основе системного воспалительного ответа, протекает в два этапа, от гипертрофической системной реакции до противовоспалительной компенсаторной фазы и иммуносупрессии [1, 2]. На сегодняшний день идентифицировано большое количество молекулярных структур, вовлекаемых в реализацию иммунологических реакций. Одной из таких молекул является трансмембранный белок I типа, T-клеточный иммуноглобулин и муцин-домен содержащий-3 (Tim-3), экспрессируемый на T-клетках продуцирующих IFN- γ , Treg-клетках FoxP3⁺ и клетках врожденного иммунитета (макрофагах и дендритных клетках) [3].

Tim-3 принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов (IgSF) с внеклеточным доменом, состоящим из мембранно-дистального N-концевого иммуноглобулинового (IgV) домена, за которым следует мембранно-проксимальный муциновый домен, содержащий потенциальные сайты для O-связанного гликозилирования [3]. У людей растворимая форма Tim-3 может высвободиться в результате опосредованного дезинтегрином и металлопротеазой (ADAM) отщепления эктодомена. ADAM10 и ADAM17 представляют собой две основные шедлазы, которые специфически разрезают Glu181-Asp190 в области стебля Tim-3. Интересно, что Tim-3 не может быть эффективно расщеплен в отсутствие внутриклеточного домена, что указывает на то, что отщепление эктодомена может контролироваться событиями клеточной передачи сигналов [4]. Tim-3 играет ключевую роль в ингибировании ответов Th1 и экспрессии цитокинов, таких как TNF и INF- γ . Нарушение регуляции экспрессии Tim-3 связано с аутоиммунными заболеваниями. Кроме того, уровень экспрессии Tim-3 на T-клетках обратно коррелирует с уровнями TNF в плазме [3]. Экспрессия Tim-3 на CD8⁺ TIL (Tumor-infiltrating lymphocytes) тесно свя-

зана с экспрессией PD-1. Tim-3⁺PD-1⁺CD8⁺ T-клетки представляют собой «глубоко» истощенную популяцию T-клеток по сравнению с PD-1⁺ одиночными положительными CD8⁺ T-клетками [5]. Высокие уровни экспрессии Tim-3 на CD8⁺ T-клетках связаны с плохим прогнозом прогрессирования опухоли [6]. Показано, что в дополнение к эффекторным T-клеткам Tim-3 экспрессируется на FoxP3⁺ Treg и усиливает регуляторную функцию FoxP3⁺ Treg [3]. Высокие уровни экспрессии Tim-3 коррелируют с подавлением ответов T-клеток и дисфункцией T-клеток, также называемой истощением T-клеток, процессом постепенной потери функции T-клеток иерархическим образом во время хронических вирусных инфекций и развития опухоли [7].

Основным лигандом Tim-3 выступает лектин C-типа галектин-9 (Gal-9). Галектин-9, растворимый белок, содержащий два tandemно-связанных домена распознавания углеводов, специфически распознает структуру N-связанных сахарных цепей в домене IgV Tim-3, но не в других белках Tim, таких как Tim-2 и Tim-4 [3]. Взаимодействие между IgV-доменом Tim-3 и Gal-9 было наиболее аффинным по сравнению с взаимодействием между Tim-3 IgV-доменом и другими галектинами, включая галектин-1, галектин-3 и галектин-4, что предполагает относительно специфическое связывание. Взаимодействие между галектином-9 и Tim-3 вызывает гибель клеток в эффекторных клетках Th1 [3]. Активация сигнального пути Tim-3/Gal-9 на моноцитах/макрофагах может приводить к изменениям продукции цитокинов, которые влияют на ответ Th1 или Th17 за счет изменений продукции IL-12 и IL-23 [8, 9]. Показана роль Tim-3 в реализации иммунных реакций противоопухолевого иммунитета [5] при реакции отторжения трансплантата [10]. Описана ассоциация высоких концентраций Gal-9 и Tim-3 с тяжелым течением COVID-19 [11]. Таким образом, Tim-3 выступает как ингибирующая регуляторная молекула иммунной контрольной точки, связанная как с истощением T-клеток, так и с подавлением врожденных иммунных ответов.

Цель исследования: оценить активность ингибирующего сигнального пути Tim-3 у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1.

Материалы и методы исследования

Обследовали 85 больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Из них 30 пациентов с тяжёлой, 55 – с нетяжёлой формой пневмонии. Пациенты находились на стационарном лечении в период подъема заболеваемости гриппом А/Н1N1 в 2019 году. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013 г.) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №84 от 1.03.2017).

Возраст пациентов составил 52 [38; 67] года. Мужчины составляли 48%, а женщины – 52%. Критериями исключения являлись: нестабильная гемодинамика, ИМТ > 30 кг/м², сахарный диабет, ВИЧ, туберкулез, онкопатология. Группу контроля сформировали 15 здоровых доноров. Диагноз грипп А/Н1N1 подтверждался положительным результатом ПЦР-анализа.

Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых» (2019) и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трех «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжёлая»).

Забор венозной крови в объеме 5 мл осуществляли на 2-е сутки от момента госпитализации в стационар по общепринятой методике в вакутейнеры с антикоагулянтом, плазму получали центрифугированием при 3000 об/мин. Методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе Beckman Coulter (США), используя наборы для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel Beckman Coulter (США), определяли плазменную концентрацию молекулы Tim-3.

Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ Microsoft Excel и Statistica 10. Оценка нормальности распределения данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3). Для оценки статистической значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Манна–Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения *p*.

Результаты исследования

При анализе концентрации молекулы Tim-3 установлено, что у больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация Tim-3 увеличилась в два раза относительно контроля (*p* = 0,003)

пг/мл (рис. 1, А). Выявлено, что у больных нетяжёлой пневмонией концентрация Tim-3 увеличивалась на 60% (*p* = 0,012) по сравнению с контрольной группой. При этом, у больных тяжёлой пневмонией концентрация Tim-3 была выше в 1,3 раза относительно больных нетяжёлой пневмонией (*p* = 0,032). Кроме того, нами выявлено, что в группе больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1, у которых наступил летальный исход, концентрация Tim-3 увеличивалась более выражено, в 2,3 раза по сравнению с контрольной группой (*p* = 0,001) и на 18% относительно больных тяжёлой пневмонией, у которых летальный исход не наступил (*p* = 0,028) (рис. 1, Б).

Обсуждение

В каскаде реакций, лежащих в основе системного воспалительного ответа, одна из центральных ролей в адаптивных иммунных реакциях отведена Т-клеткам. После стимуляции антигеном наивные Т-клетки активируются и дифференцируются в эффекторные Т-клетки в течение 1–2 недель [12]. Эта дифференциация сопровождается сильной пролиферацией, транскрипционным, эпигенетическим и метаболическим перепрограммированием, а также приобретением основных характеристик эффекторных Т-клеток, таких как эффекторная функция, изменение тканевого самонаведения и резкое увеличение численности [12]. После пика эффекторной экспансии, разрешения воспаления и клиренса антигена большинство активированных Т-клеток погибает, но часть клеток сохраняется и переходит в пул Т-клеток памяти. Эти Т-клетки памяти подавляют большую часть программы активации эффекторных Т-клеток, однако они сохраняют способность быстро реактивировать эффекторные функции при повторной стимуляции [13].

Состояние измененной дифференцировки, называемое истощением Т-клеток, обычно проявляется несколькими характерными чертами, такими как прогрессирующая и иерархическая потеря эффекторных функций, устойчивая активация и коэкспрессия множественных ингибирующих рецепторов [14]. Ингибирующие рецепторы являются важными негативными регуляторными путями, которые контролируют аутореактивность и иммунопатологию. Хотя ингибирующие рецепторы временно экспрессируются в функциональных эффекторных Т-клетках во время активации, более высокая и устойчивая экспрессия ингибирующих рецепторов является отличительной чертой истощенных Т-клеток [7].

Являясь иммунной контрольной точкой, Tim-3 вместе с другими ингибирующими рецепторами, включая белок запрограммированной гибели клеток (PD-1) и белок гена-3 активации лимфоцитов (LAG3), опосредует истощение IFN- γ -секретирующих CD4⁺ Th1 и CD8⁺ Т-клеток [3, 15, 16]. Ингибирующие сигнальные пути активно вовлечены в иммунорегуляцию

при различных критических состояниях. Так, показана роль Tim-3-опосредованной и PD-1-опосредованной иммуносупрессии в качестве отличительного признака тяжелого COVID-19 [17]. В данном исследовании авторы обнаружили, что экспрессия Tim-3 на CD4⁺ T-клетках у пациентов с иммуносупрессией, вызванной сепсисом, была значительно повышена. Кроме того, процент Tim-3⁺ CD4⁺ T-клеток у пациентов с сепсисом коррелировали со смертностью от сепсис-индуцированной иммуносупрессии [18]. Нами зафиксировано статистически значимое повышение концентрации Tim-3 у больных пневмонией на фоне гриппа A/H1N1, ассоциированное с тяжестью состояния и летальностью. Повышение концентрации Tim-3, по нашему мнению, отражает вовлечение негативных иммунологических регуляторов в процесс

системного воспалительного ответа с активацией ингибирующего сигнального пути. При этом, активные механизмы включаются в процесс, инициируя компенсаторный противовоспалительный ответ, в фазу ещё невыраженной иммуносупрессии, что укладывается в концепцию системного воспалительного ответа [1].

Заключение

Статистически значимое увеличение концентрации Tim-3 у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1, свидетельствует о вовлечении в иммунологический каскад, ингибирующий T-клеточный ответ, сигнального пути Tim-3 и ассоциировано с тяжестью состояния и летальностью.

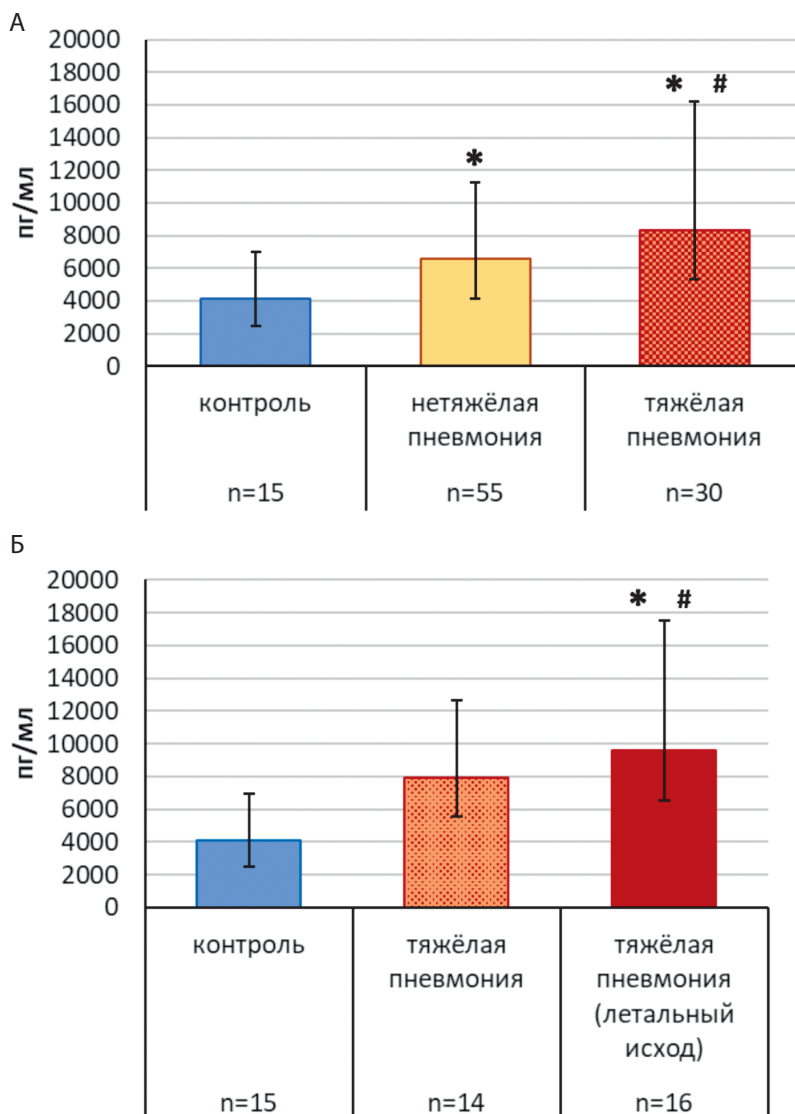


Рис. 1. А – концентрация Tim-3 у больных нетяжёлой и тяжёлой пневмониями при гриппе A/H1N1; Б – концентрация Tim-3 у больных пневмониями при гриппе A/H1N1 с наступившим и не наступившим летальным исходом в 10-дневный период. Обозначения статистической значимости межгрупповых различий: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем, # – $p < 0,05$ по сравнению с нетяжёлой пневмонией.

Список литературы

1. Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Шукевич Д.Л., Радивилко А.С., Великанова Е.А., Ханова М.Ю. Индуцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18(1): 18–29. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-1-18-29
2. Романова Е.Н., Серебрякова О.М., Говорин А.В., Филев А.П. Полиорганная дисфункция у больных гриппом H1N1/09, осложненным пневмонией. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017; 1: 107–116.
3. Das M., Zhu C., Kuchroo V.K. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. *Immunol Rev*. 2017; 276(1): 97–111. DOI: 10.1111/imr.12520
4. Möller-Hackbarth K., Dewitz C., Schweigert O., Trad A., Garbers C., Rose-John S., Scheller J. A disintegrin and metalloprotease (ADAM) 10 and ADAM17 are major sheddases of T cell immunoglobulin and mucin domain 3 (Tim-3). *J. Biol. Chem*. 2013; 288(48): 34529–34544. DOI: 10.1074/jbc.M113.488478
5. Sakuishi K., Apetoh L., Sullivan J.M., Blazar B.R., Kuchroo V.K., Anderson A.C. Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity. *J. Exp. Med*. 2010; 207(10): 2187–2194. DOI: 10.1084/jem.20100643
6. Japp A.S., Kursunel M.A., Meier S., Mälzer J.N., Li X., Rahman N.A., Jekabsons W., Krause H., Magheli A., Klopff C., Thiel A., Frensch M. Dysfunction of PSA-specific CD8+ T cells in prostate cancer patients correlates with CD38 and Tim-3 expression. *Cancer Immunol. Immunother*. 2015; 64(11): 1487–1494. DOI: 10.1007/s00262-015-1752-y
7. Wherry E.J., Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat. Rev. Immunol*. 2015; 15(8): 486–499. DOI: 10.1038/nri3862
8. Wang J.M., Ma C.J., Li G.Y., Wu X.Y., Thayer P., Greer P., Smith A.M., High K.P., Moorman J.P., Yao Z.Q. Tim-3 alters the balance of IL-12/IL-23 and drives TH17 cells: role in hepatitis B vaccine failure during hepatitis C infection. *Vaccine*. 2013; 31(18): 2238–2245. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.03.003
9. Ma C.J., Li G.Y., Cheng Y.Q., Wang J.M., Ying R.S., Shi L., Wu X.Y., Niki T., Hirashima M., Li C.F., Moorman J.P., Yao Z.Q. Cis association of galectin-9 with Tim-3 differentially regulates IL-12/IL-23 expressions in monocytes via TLR signaling. *PLoS One*. 2013; 8(8): e72488. DOI: 10.1371/journal.pone.0072488
10. Nguyen V.D., Nguyen H.V., Seo J.W., Lee S.H., Seo T.S. Prediction of acute rejection in kidney transplanted patients based on the point-of-care isothermal molecular diagnostics platform. *Biosens. Bioelectron*. 2022; 199: 113877. DOI: 10.1016/j.bios.2021.113877
11. Martín-Quiros A., Maroun-Eid C., Avendaño-Ortiz J., Lozano-Rodríguez R., Valentín Quiroga J., Terrón V., Montalbán-Hernández K., García-Garrido M.A., Muñoz Del Val E., Del Balzo-Castillo Á., Rubio C., Cubillos-Zapata C., Aguirre L.A., López-Collazo E. Potential Role of the Galectin-9/TIM-3 Axis in the Disparate Progression of SARS-CoV-2 in a Married Couple: A Case Report. *Biomed. Hub*. 2021; 6(1): 48–58. DOI: 10.1159/000514727
12. Masopust D., Schenkel J.M. The integration of T cell migration, differentiation and function. *Nat. Rev. Immunol*. 2013; 13(5): 309–320. DOI: 10.1038/nri3442
13. Kaech S.M., Cui W. Transcriptional control of effector and memory CD8+ T cell differentiation. *Nat. Rev. Immunol*. 2012; 12(11): 749–761. DOI: 10.1038/nri3307
14. Wherry E.J. T cell exhaustion. *Nat. Immunol*. 2011; 12(6): 492–499. DOI: 10.1038/ni.2035
15. Малыарчиков А.В., Шаповалов К.Г., Лукьянов С.А., Терешков П.П., Казанцева Л.С. Активность системы негативной регуляции Т-клеточного ответа PD-1/PD-L1/PD-L2 у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1. *Общая реаниматология*. 2021; 17(4): 4–11. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-4-4-11
16. Nguyen L.T., Ohashi P.S. Clinical blockade of PD1 and LAG3—potential mechanisms of action. *Nat. Rev. Immunol*. 2015; 15(1): 45–56. DOI: 10.1038/nri3790
17. Wu H., He P., Ren Y., Xiao S., Wang W., Liu Z., Li H., Wang Z., Zhang D., Cai J., Zhou X., Jiang D., Fei X., Zhao L., Zhang H., Liu Z., Chen R., Li W., Wang C., Zhang S., Sun C. Postmortem high-dimensional immune profiling of severe COVID-19 patients reveals distinct patterns of immunosuppression and immunoactivation. *Nat. Commun*. 2022; 13(1): 269. DOI: 10.1038/s41467-021-27723-5
18. Huang S., Liu D., Sun J., Zhang H., Zhang J., Wang Q., Gan L., Qu G., Qiu J., Deng J., Jiang J., Zeng L. Tim-3 regulates sepsis-induced immunosuppression by inhibiting the NF- κ B signaling pathway in CD4 T cells. *Mol. Ther*. 2021; S1525-0016(21)00649-3. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.12.013

References

1. Grigoryev E.V., Matveeva V.G., Shukevich D.L., Radivilko A.S., Velikanova E.A., Khanova M.Yu. [Induced immunosuppression in critical care: diagnostic opportunities in clinical practice]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny [Bulletin of Siberian Medicine]*. 2019; 18(1): 18–29. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-1-18-29 (in Russian)
2. Romanova E.N., Serebryakova O.M., Govorin A.V., Filev A.P. [Multiple organ dysfunction in patients with influenza h1n1/09 complicated by pneumonia]. *Zabaykal'skii meditsinskii vestnik [Transbaikalian Medical Bulletin]*. 2017; 1: 107–116. (in Russian)
3. Das M., Zhu C., Kuchroo V.K. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. *Immunol Rev*. 2017; 276(1): 97–111. DOI: 10.1111/imr.12520
4. Möller-Hackbarth K., Dewitz C., Schweigert O., Trad A., Garbers C., Rose-John S., Scheller J. A disintegrin and metalloprotease (ADAM) 10 and ADAM17 are major sheddases of T cell immunoglobulin and mucin domain 3 (Tim-3). *J. Biol. Chem*. 2013; 288(48): 34529–34544. DOI: 10.1074/jbc.M113.488478
5. Sakuishi K., Apetoh L., Sullivan J.M., Blazar B.R., Kuchroo V.K., Anderson A.C. Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity. *J. Exp. Med*. 2010; 207(10): 2187–2194. DOI: 10.1084/jem.20100643
6. Japp A.S., Kursunel M.A., Meier S., Mälzer J.N., Li X., Rahman N.A., Jekabsons W., Krause H., Magheli A., Klopff C., Thiel A., Frensch M. Dysfunction of PSA-specific CD8+ T cells in prostate cancer patients correlates with CD38 and Tim-3 expression. *Cancer Immunol. Immunother*. 2015; 64(11): 1487–1494. DOI: 10.1007/s00262-015-1752-y
7. Wherry E.J., Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat. Rev. Immunol*. 2015; 15(8): 486–499. DOI: 10.1038/nri3862
8. Wang J.M., Ma C.J., Li G.Y., Wu X.Y., Thayer P., Greer P., Smith A.M., High K.P., Moorman J.P., Yao Z.Q. Tim-3 alters the balance of IL-12/IL-23 and drives TH17 cells: role in hepatitis B vaccine failure during hepatitis C infection. *Vaccine*. 2013; 31(18): 2238–2245. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.03.003
9. Ma C.J., Li G.Y., Cheng Y.Q., Wang J.M., Ying R.S., Shi L., Wu X.Y., Niki T., Hirashima M., Li C.F., Moorman J.P., Yao Z.Q. Cis association of galectin-9 with Tim-3 differentially regulates IL-12/IL-23 expressions in monocytes via TLR signaling. *PLoS One*. 2013; 8(8): e72488. DOI: 10.1371/journal.pone.0072488
10. Nguyen V.D., Nguyen H.V., Seo J.W., Lee S.H., Seo T.S. Prediction of acute rejection in kidney transplanted patients based on the point-of-care isothermal molecular diagnostics platform. *Biosens. Bioelectron*. 2022; 199: 113877. DOI: 10.1016/j.bios.2021.113877
11. Martín-Quiros A., Maroun-Eid C., Avendaño-Ortiz J., Lozano-Rodríguez R., Valentín Quiroga J., Terrón V., Montalbán-Hernández K., García-Garrido M.A., Muñoz Del Val E., Del Balzo-Castillo Á., Rubio C., Cubillos-Zapata C., Aguirre L.A., López-Collazo E. Potential Role of the Galectin-9/TIM-3 Axis in the Disparate Progression of SARS-CoV-2 in a Married Couple: A Case Report. *Biomed. Hub*. 2021; 6(1): 48–58. DOI: 10.1159/000514727
12. Masopust D., Schenkel J.M. The integration of T cell migration, differentiation and function. *Nat. Rev. Immunol*. 2013; 13(5): 309–320. DOI: 10.1038/nri3442
13. Kaech S.M., Cui W. Transcriptional control of effector and memory CD8+ T cell differentiation. *Nat. Rev. Immunol*. 2012; 12(11): 749–761. DOI: 10.1038/nri3307
14. Wherry E.J. T cell exhaustion. *Nat. Immunol*. 2011; 12(6): 492–499. DOI: 10.1038/ni.2035
15. Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G., Lukyanov S.A., Tereshkov P.P., Kazantseva L.S. [Activity of Negative Regulation of the PD-1/PD-L1/PD-L2 T-Cell Response System in Patients with Pneumonia and Influenza A (H1N1)]. *Obshchaya reanimatologiya [General Reanimatology]*. 2021; 17(4): 4–11. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-4-4-11 (in Russian)

-
16. Nguyen L.T., Ohashi P.S. Clinical blockade of PD1 and LAG3--potential mechanisms of action. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15(1): 45–56. DOI: 10.1038/nri3790
17. Wu H., He P., Ren Y., Xiao S., Wang W., Liu Z., Li H., Wang Z., Zhang D., Cai J., Zhou X., Jiang D., Fei X., Zhao L., Zhang H., Liu Z., Chen R., Li W., Wang C., Zhang S., Sun C. Postmortem high-dimensional immune profiling of severe COVID-19 patients reveals distinct patterns of immunosuppression and immunoactivation. *Nat. Commun.* 2022; 13(1): 269. DOI: 10.1038/s41467-021-27723-5
18. Huang S., Liu D., Sun J., Zhang, H., Zhang J., Wang Q., Gan L., Qu G., Qiu J., Deng J., Jiang J., Zeng L. Tim-3 regulates sepsis-induced immunosuppression by inhibiting the NF- κ B signaling pathway in CD4 T cells. *Mol. Ther.* 2021; S1525-0016(21)00649-3. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.12.013

Сведения об авторах:

Малярчиков Андрей Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой симуляционно-тренингового обучения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-0559-797X>

Шаповалов Константин Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>