

УДК 616-092

## Вклад путей CTLA-4/CD28/B7-2 в патогенез системного воспалительного ответа у больных пневмонией при гриппе 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

**Цель исследования.** Оценить вклад путей CTLA-4/CD28/B7-2 в развитие системного воспалительного ответа у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1.

**Материалы и методы.** Обследовали 100 больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Из них 30 пациентов – с тяжёлой пневмонией, 70 – с нетяжёлой пневмонией. Диагноз гриппа А/Н1N1 подтверждался положительным результатом ПЦР-анализа. Для диагностики и оценки тяжести пневмонии использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», 2019 г. и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трёх «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжёлая»). Методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе Beckman Coulter, используя наборы для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel 1, определяли плазменную концентрацию молекулы B7-2.

**Результаты.** Установлено, что у больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация B7-2 увеличивалась в 3,4 раза, у больных нетяжёлой пневмонией – в 2,8 раза относительно контрольной группы. При этом различий в концентрации B7-2 между подгруппами больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 с разным завершением болезни – выздоровевших и теми, у которых наступил летальный исход – не обнаружено.

**Заключение.** Статистически значимое увеличение концентрации B7-2 у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1, вероятно, может способствовать вовлечению в адаптивный иммунологический каскад сигнальных путей факторов CTLA-4 и CD28, что приводит к возникновению провоспалительного фона для развития критического состояния, при этом, активируя ингибирующий компонент регуляции Т-клеточного ответа.

**Ключевые слова:** системное воспаление; грипп А/Н1N1; B7-2; Т-клетки; пневмония.

**Для цитирования:** Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г. Вклад путей CTLA-4/CD28/B7-2 в патогенез системного воспалительного ответа у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1. Патогенез. 2022; 20(2): 59-63.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2022.02.59-63

**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:** 06.04.2022

## The contribution of the CTLA-4/CD28/B7-2 pathways to the pathogenesis of systemic inflammatory response in patients with pneumonia associated with A/H1N1 influenza

Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G.

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

**Aims.** To evaluate the contribution of the CTLA-4/CD28/B7-2 signaling pathways to the development of systemic inflammatory response in patients with pneumonia associated with influenza A/H1N1.

**Materials and methods.** 100 patients with pneumonia associated with A/H1N1 influenza were evaluated. 30 of these patients had severe pneumonia and 70 had non-severe pneumonia. The diagnosis of influenza A/H1N1 was confirmed by a positive result of PCR test. For diagnosis and assessment of pneumonia severity, the CURB/CRB-65 scales, SMART-COP, 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 regarded as "severe") were used. The plasma concentration of the B7-2 molecule was measured by cytometry on a Beckman Coulter analyzer using LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel 1 multiplex assay kits.

**Results.** In patients with severe pneumonia associated with A/H1N1 influenza, the concentration of B7-2 was increased 3.4 times and in patients with non-severe pneumonia, 2.8 times compared to the control group. At the same time, there were no differences in the concentration of B7-2 between subgroups of patients with severe pneumonia associated with A/H1N1 influenza with different outcomes of the disease, recovery or a fatal outcome.

**Conclusion.** A statistically significant increase in the concentration of B7-2 in pneumonia patients with A/H1N1 influenza may likely contribute to the involvement of the CTLA-4 and CD28 signaling pathways in the adaptive immune cascade, which forms a pro-inflammatory background for the development of a critical condition with simultaneous activation of the inhibitory component of T-cell response regulation.

**Key words:** systemic inflammation; influenza A/H1N1; B7-2; T-cell; pneumonia.

**For citation:** Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G. [The contribution of the CTLA-4/CD28/B7-2 pathways to the pathogenesis of systemic inflammatory response in patients with pneumonia associated with A/H1N1 influenza]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2022; 20(2): 59-63 (in Russian).

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2022.02.59-63

**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:** 06.04.2022

## Введение

Органная дисфункция может сопровождать критические состояния и является одной из основных причин высокой летальности в отделениях интенсивной терапии. Патофизиологической основой органной дисфункции часто выступает системное воспаление [1]. При этом системный воспалительный ответ у пациентов в критическом состоянии может протекать двухфазно, от гиперовоспалительной фазы до стадии иммуносупрессии, посредством реализации многочисленных реакций врожденного и адаптивного иммунитета [1]. 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 [2]. Антиген-специфическая активация наивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток является одним из важных событий в инициации адаптивного иммунитета. При этом процесс контролируется тонко настроенным равновесием стимулирующих и тормозных регулирующих сигналов [3].

Костимулирующие сигналы, в дополнение к вовлечению Т-клеточного рецептора (TCR), необходимы для выживания Т-клеток, их экспансии и приобретения эффекторных функций [4]. CD28 является основным костимуляторным рецептором как для CD4<sup>+</sup>, так и для CD8<sup>+</sup> Т-клеток, поддерживая эти функции посредством участия двух лигандов, иммуноглобулинов семейства В7 – В7-1 (CD80) и В7-2 (CD86), присутствующих на антигенпрезентирующих клетках (АПК) [5]. Ввиду необходимости поддержания баланса между активацией и иммунной толерантностью Т-клетки экспрессируют гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), обладающий более выраженной аффинностью к белкам В7 и являющийся мощным негативным регулятором активации Т-клеток. Оба лиганда – В7-1 и В7-2 – сохраняют связывание с двумя рецепторами, обладающими противоположными функциями, активирующим рецептором CD28 и регуляторным рецептором CTLA-4 [3, 4]. В7-2 (CD86) представляет собой гликопротеин массой 70 кДа, состоящий из 329 аминокислот, трансмембранной области и более длинного цитоплазматического домена, чем В7-1 (CD80). В7-2 конститутивно экспрессируется на дендритных клетках (ДК), клетках Лангерганса, В-клетках памяти, В-клетках зародышевого центра и макрофагах [6]. В7-2 быстро активируется на В-клетках после стимуляции перекрестным связыванием рецептора иммуноглобулина,

или добавлением различных цитокинов. Кроме того, В7-2 экспрессируется на моноцитах и активируется интерфероном- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). В7-2 (CD86) является лигандом как для CD28, так и для CTLA-4 [6]. Показана роль сигнализации посредством вовлечения путей CTLA-4/CD28 при онкологических заболеваниях [7]. Отмечено увеличение экспрессии CTLA-4 Т-регуляторными клетками (Treg) при септическом шоке [8]. Кроме того, продемонстрирован интерес к молекулам CTLA-4/CD28 в качестве иммунной таргетной терапии при моделировании сепсиса на животных [9]. Интерес представляет изучение роли сигнальных путей CTLA-4/CD28 в развитии системного воспалительного ответа у пациентов в критическом состоянии, а также поиск возможных путей коррекции данного состояния.

**Цель исследования:** оценить вклад путей CTLA-4/CD28/B7-2 в развитие системного воспалительного ответа у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1.

## Материалы и методы исследования

Обследовано 100 больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Из них 30 пациентов – с тяжелой пневмонией, 70 – с нетяжелой пневмонией. Пациенты находились на стационарном лечении в период подъема заболеваемости гриппом А/Н1N1 в 2019 году. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской 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 выше 30 кг/м<sup>2</sup>, 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 г. и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трёх «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжелая»).

Забор венозной крови в объеме 5 мл осуществляли на 2-е сутки от момента госпитализации в стационар по общепринятой методике в вакутейнеры с анти-

коагулянтом, плазму получали центрифугированием при 3000 об/мин. Методом проточной цитофлуометрии на анализаторе Beckman Coulter, используя наборы для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel 1, определяли плазменную концентрацию молекулы В7-2 (CD86).

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

## Результаты исследования

Выявлено, что у больных нетяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация В7-2 по сравнению с контрольной группой увеличивалась в 2,8 раза ( $p = 0,004$ ), у больных тяжёлой пневмонией – 3,4 раза ( $p = 0,001$ ) (рис. 1). При этом, у больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация В7-2 увеличивалась на 17% ( $p = 0,03$ ) относительно больных нетяжёлой пневмонией.

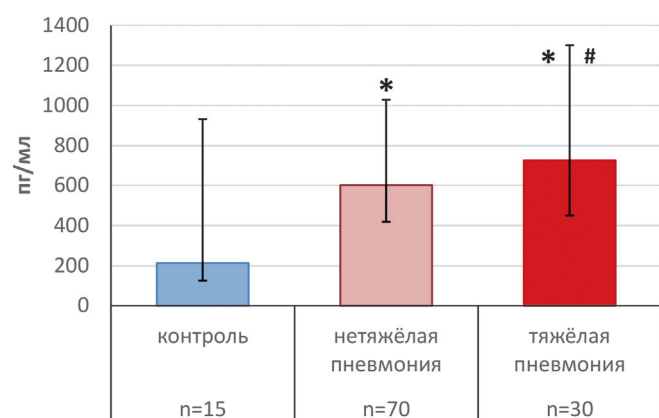
Однако нами не выявлено различий в концентрации В7-2 между подгруппами больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 с разным завершением болезни – выздоровевших и теми, у которых наступил летальный исход (рис. 2).

## Обсуждение

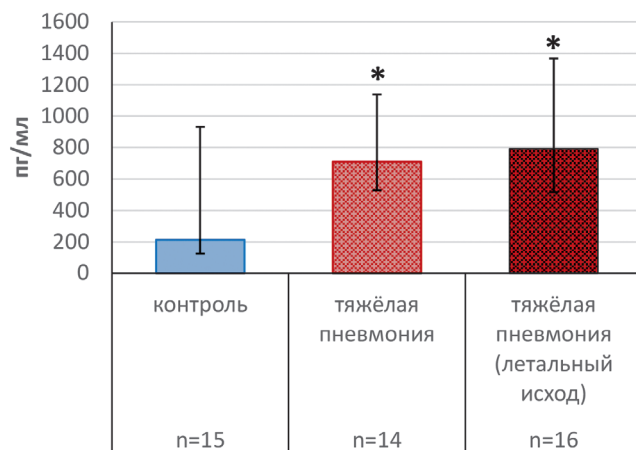
Системный про- и противовоспалительный каскад реакций является одним из патофизиологических ком-

понентов развития критических состояний и органной дисфункции [10]. На сегодняшний день раскрыты различные молекулярно-клеточные механизмы развития системного воспалительного ответа, посредством реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета, в ответ на повреждение или инфекцию [11]. Одна из ведущих 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 [2]. 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 [2]. 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 [12].

Классическая двухсигнальная гипотеза постулирует, что для активации Т-клеток необходимы и антиген, и вторичные стимулы [13]. Фактор CD28 конститутивно экспрессируется на клеточной поверхности наивных CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток и обеспечивает существенный костимулирующий сигнал для роста и выживания Т-клеток после лигирования В7-1 и В7-2 на АПК [14]. CTLA4 индуцируется после активации Т-клеток и подавляет ответы Т-клеток. Когда CTLA4 активируется, экспрессия CD28 впоследствии подавляется эндоцитозом [14]. В7-2 конститутивно экспрессируется на АПК на низких уровнях, а распозна-



**Рис. 1.** Концентрация В7-2 у больных пневмониями при гриппе А/Н1N1. Обозначения статистической значимости межгрупповых различий: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем, # –  $p < 0,05$  по сравнению с нетяжёлой пневмонией.



**Рис. 2.** Концентрация В7-2 у больных пневмониями при гриппе А/Н1N1: выздоровевших и с наступившим летальным исходом. Обозначения статистической значимости межгрупповых различий: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

вание инфекции, стресса и клеточного повреждения врожденными рецепторами активирует АПК и индуцирует транскрипцию, трансляцию и транспортровку как В7-1, так и В7-2 на клеточную поверхность. Следовательно, модуляция как рецепторов, так и лигандов на Т-клетках и АПК, соответственно, обеспечивает несколько уровней регуляции активации Т-клеток, чтобы стимулировать Т-клеточные ответы против чужеродных антигенов, предотвращая или ограничивая aberrantные и аутореактивные Т-клеточные ответы [13]. При этом, продемонстрирована роль опосредованной В7-1/2 прямой передачи сигналов В-клеткам в регуляции вирус-специфического ответа IgG после инфицирования вирусом гриппа [15]. Исследователи идентифицировали В7-прямую передачу сигналов, как чрезвычайно мощный индуктор секреции IgG ранее активированными В-клетками, продемонстрировав, что интерферон типа I, индуцированный вирусом гриппа, индуцирует экспрессию В7-2 региональными популяциями В-клеток и необходим для максимальной продукции противовирусного иммуноглобулина [15].

Нами выявлено статистически значимое увеличение плазменной концентрации В7-2 у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1, ассоциированное с тяжестью заболевания. Это характерно для различных состояний, сопровождающихся развитием иммунного ответа: так, показана роль экспрессии В7-2 при онкопатологии [16], продемонстрирована высокая поверхностная экспрессия В7-2 при неонатальном сепсисе [17]. На наш взгляд, увеличение концентрации В7-2 у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1, по-видимому, может способствовать генерации Т-клеточного адаптивного иммунного ответа, обеспечивая ко-стимулирующий сигналинг посредством лигирования CD28. При этом, с другой стороны, В7-2, являясь высокоаффинным лигандом рецептора CTLA-4, способен уменьшать активность сигнала МНС-TCR (главный комплекс гистосовместимости-Т-клеточный рецептор) между АПК и Т-клеткой и вызывает ингибирование активности Т-клеток, что вероятно может отражать вовлечение в процесс системного воспалительного ответа негативных иммунологических регуляторов с инициацией компенсаторного противовоспалительного ответа.

### Заключение

Статистически значимое увеличение концентрации В7-2 у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1, вероятно, может способствовать вовлечению в адаптивный иммунологический каскад сигнальных путей факторов CTLA-4 и CD28, что приводит к возникновению провоспалительного фона для развития критического состояния, при этом, активируя ингибирующий компонент регуляции Т-клеточного ответа.

### 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. 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
3. Crepeau R.L., Ford M.L. Challenges and opportunities in targeting the CD28/CTLA-4 pathway in transplantation and autoimmunity. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2017; 17(8): 1001–1012. DOI: 10.1080/14712598.2017.1333595
4. Halliday N., Williams C., Kennedy A., Waters E., Pesenacker A.M., Soskic B., Hinze C., Hou T.Z., Rowshanravan B., Janman D., Walker L.S.K., Sansom D.M. CD86 Is a Selective CD28 Ligand Supporting FoxP3+ Regulatory T Cell Homeostasis in the Presence of High Levels of CTLA-4. *Front. Immunol.* 2020; 11: 600000. DOI: 10.3389/fimmu.2020.600000
5. Esensten J.H., Helou Y.A., Chopra G., Weiss A., Bluestone J.A. CD28 Costimulation: From Mechanism to Therapy. *Immunity*. 2016; 44(5): 973–988. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.020
6. Mir M.A. *Developing Costimulatory Molecules for Immunotherapy of Diseases*. Academic Press, 2015. 299 p. DOI: 10.1016/B978-0-12-802585-7.00004-2
7. Duraiswamy J., Turrini R., Minasyan A., Barras D., Crespo I., Grimm A.J., Casado J., Genolet R., Benedetti F., Wicky A., Ioannidou K., Castro W., Neal C., Moriot A., Renaud-Tissot S., Anstett V., Fahr N., Tanyi J.L., Eiva M.A., Jacobson C.A., Montone K.T., Westergaard M.C.W., Svane I.M., Kandalaf L.E., Delorenzi M., Sorger P.K., Färkkilä A., Michielin O., Zoete V., Carmona S.J., Foukas P.G., Powell D.J. Jr., Rusakiewicz S., Doucey M.A., Dangaj Laniti D., Coukos G. Myeloid antigen-presenting cell niches sustain antitumor T cells and license PD-1 blockade via CD28 costimulation. *Cancer Cell*. 2021; 39(12): 1623–1642. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.10.008
8. Gaborit B.J., Chaumette T., Chauveau M., Asquier-Khati A., Roquilly A., Boutoille D., Josien R., Salomon B.L., Asehounne K. Circulating Regulatory T Cells Expressing Tumor Necrosis Factor Receptor Type 2 Contribute to Sepsis-Induced Immunosuppression in Patients During Septic Shock. *J. Infect. Dis.* 2021; 224(12): 2160–2169. DOI: 10.1093/infdis/jiab276
9. Liu Y.C., Shou S.T., Chai Y.F. Immune checkpoints in sepsis: New hopes and challenges. *Int. Rev. Immunol.* 2022; 41(2): 207–216. DOI: 10.1080/08830185.2021.1884247
10. Романова Е.Н., Серебрякова О.М., Говорин А.В., Филев А.П. Полиорганная дисфункция у больных гриппом Н1N1/09, осложненным пневмонией. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017; 1: 107–116.
11. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология*. 2012; 14(1–2): 9–20.
12. 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
13. Chen L., Flies D.B. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13(4): 227–242. DOI: 10.1038/nri3405
14. Rudd C.E., Taylor A., Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction. *Immunol. Rev.* 2009; 229(1): 12–26. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00770.x
15. Rau F.C., Dieter J., Luo Z., Priest S.O., Baumgarth N. B7-1/2 (CD80/CD86) direct signaling to B cells enhances IgG secretion. *J. Immunol.* 2009; 183(12): 7661–7671. DOI: 10.4049/jimmunol.0803783
16. Sakamoto Y., Ishida T., Masaki A., Takeshita M., Iwasaki H., Yonekura K., Tashiro Y., Ito A., Kusumoto S., Iida S., Utsunomiya A., Ueda R., Inagaki H. Clinicopathological significance of CD28 overexpression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci.* 2022; 113(1): 349–361. DOI: 10.1111/cas.15191
17. El Sehmawy A.A., Abdul-Mohymen A.M., Seliem N., Elamir R.Y., Ibrahim H.F., Mahmoud N.A., Abdou A.E. Study of Monocyte Subsets and Their Surface Expression of CD86 and Serum IL-17 Compared to Serum Procalcitonin as Markers of Early Neonatal Sepsis. *Infect. Drug Resist.* 2021; 14: 5375–5382. DOI: 10.2147/IDR.S335057

## 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. 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
3. Crepeau R.L., Ford M.L. Challenges and opportunities in targeting the CD28/CTLA-4 pathway in transplantation and autoimmunity. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2017; 17(8): 1001–1012. DOI: 10.1080/14712598.2017.1333595
4. Halliday N., Williams C., Kennedy A., Waters E., Pesenacker A.M., Soskic B., Hinze C., Hou T.Z., Rowshanravan B., Janman D., Walker L.S.K., Sansom D.M. CD86 Is a Selective CD28 Ligand Supporting FoxP3+ Regulatory T Cell Homeostasis in the Presence of High Levels of CTLA-4. *Front. Immunol.* 2020; 11: 600000. DOI: 10.3389/fimmu.2020.600000
5. Esensten J.H., Helou Y.A., Chopra G., Weiss A., Bluestone J.A. CD28 Costimulation: From Mechanism to Therapy. *Immunity*. 2016; 44(5): 973–988. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.020
6. Mir M.A. *Developing Costimulatory Molecules for Immunotherapy of Diseases*. Academic Press, 2015. 299 p. DOI: 10.1016/B978-0-12-802585-7.00004-2
7. Duraiswamy J., Turrini R., Minasyan A., Barras D., Crespo I., Grimm A.J., Casado J., Genolet R., Benedetti F., Wicky A., Ioannidou K., Castro W., Neal C., Moriot A., Renaud-Tissot S., Anstett V., Fahr N., Tanyi J.L., Eiva M.A., Jacobson C.A., Montone K.T., Westergaard M.C.W., Svane I.M., Kandalaf L.E., Delorenzi M., Sorger P.K., Färkkilä A., Michielin O., Zoete V., Carmona S.J., Foukas P.G., Powell D.J. Jr., Rusakiewicz S., Doucey M.A., Dangaj Laniti D., Coukos G. Myeloid antigen-presenting cell niches sustain antitumor T cells and license PD-1 blockade via CD28 co-stimulation. *Cancer Cell*. 2021; 39(12): 1623–1642. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.10.008
8. Gaborit B.J., Chaumette T., Chauveau M., Asquier-Khati A., Roquilly A., Boutoille D., Josien R., Salomon B.L., Asehnoune K. Circulating Regulatory T Cells Expressing Tumor Necrosis Factor Receptor Type 2 Contribute to Sepsis-Induced Immunosuppression in Patients During Septic Shock. *J. Infect. Dis.* 2021; 224(12): 2160–2169. DOI: 10.1093/infdis/jiab276
9. Liu Y.C., Shou S.T., Chai Y.F. Immune checkpoints in sepsis: New hopes and challenges. *Int. Rev. Immunol.* 2022; 41(2): 207–216. DOI: 10.1080/08830185.2021.1884247
10. 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)
11. Gusev E. Yu., Chereshev V.A. [Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation]. *Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 2012; 14(1–2): 9–20. (in Russian)
12. 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
13. Chen L., Flies D.B. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13(4): 227–242. DOI: 10.1038/nri3405
14. Rudd C.E., Taylor A., Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction. *Immunol. Rev.* 2009; 229(1): 12–26. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00770.x
15. Rau F.C., Dieter J., Luo Z., Priest S.O., Baumgarth N. B7-1/2 (CD80/CD86) direct signaling to B cells enhances IgG secretion. *J. Immunol.* 2009; 183(12): 7661–7671. DOI: 10.4049/jimmunol.0803783
16. Sakamoto Y., Ishida T., Masaki A., Takeshita M., Iwasaki H., Yonekura K., Tashiro Y., Ito A., Kusumoto S., Iida S., Utsunomiya A., Ueda R., Inagaki H. Clinicopathological significance of CD28 overexpression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci.* 2022; 113(1): 349–361. DOI: 10.1111/cas.15191
17. El Sehmawy A.A., Abdul-Mohymen A.M., Seliem N., Elamir R.Y., Ibrahim H.F., Mahmoud N.A., Abdou A.E. Study of Monocyte Subsets and Their Surface Expression of CD86 and Serum IL-17 Compared to Serum Procalcitonin as Markers of Early Neonatal Sepsis. *Infect. Drug Resist.* 2021; 14: 5375–5382. DOI: 10.2147/IDR.S335057

### 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>