



УДК 571.27+616-002
DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ634763>

РОЛЬ МОНОЦИТОВ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

А.С. Трулев¹, А.Г. Борисов², И.В. Кудрявцев¹, В.А. Лазанович³, А.А. Савченко²

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Россия;

³ Клиника ЕВРОМЕД, Краснодар, Россия

Для цитирования: Трулев А.С., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Лазанович В.А., Савченко А.А. Роль моноцитов в иммунопатогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний: от теории к практике // Медицинский академический журнал. 2024. Т. 24. № 4. С. 9–32. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ634763>

Рукопись получена: 01.08.2024

Рукопись одобрена: 19.09.2024

Опубликована online: 24.12.2024

Моноциты — это циркулирующие клетки периферической крови, которые дифференцируются из гемопоэтических стволовых клеток красного костного мозга. Они служат первой линией защиты организма от различных патогенов и участвуют во всех типах воспалительных реакций при ответе на проникновение в организм вирусов, бактерий, грибов и гельминтов. Долгое время моноциты считались однородной группой клеток, но с развитием проточной цитометрии было показано, что их можно разделить на три субпопуляции по степени экспрессии поверхностных молекул CD14 и CD16: «классические» (CD14⁺⁺CD16⁻), «провоспалительные» (CD14⁺CD16⁺⁺) и «переходные» (CD14⁺⁺CD16⁺). В настоящем обзоре рассмотрены различные механизмы реализации функциональной активности различных субпопуляций моноцитов и особенности их нарушения при различных вирусных заболеваниях, бактериальных инфекциях и сепсисе.

Ключевые слова: моноциты; дифференцировка; субпопуляции моноцитов; COVID-19; сепсис.

ROLE OF MONOCYTES IN IMMUNOPATHOGENESIS OF INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISEASES: FROM THEORY TO PRACTICE

Andrey S. Trulioff¹, Aleksandr G. Borisov², Igor V. Kudriavtsev¹, Vladimir A. Lazanovich³, Andrei A. Savchenko²

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center of the SB RAS, Krasnoyarsk, Russia;

³ EUROMED Clinic, Krasnodar, Russia

For citation: Trulioff AS, Borisov AG, Kudriavtsev IV, Lazanovich VA, Savchenko AA. Role of monocytes in immunopathogenesis of infectious and inflammatory diseases: from theory to practice. *Medical Academic Journal*. 2024;24(4):9–32. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ634763>

Received: 01.08.2024

Accepted: 19.09.2024

Published online: 24.12.2024

Monocytes are circulating blood cells derived from bone marrow. They are the body's first line of defense against pathogens and are involved in immune responses against viruses, bacteria, fungi and parasites invasion. For a long time, monocytes were considered a homogeneous group of cells, but then by means of flow cytometry development it was shown that they can be divided into three subpopulations according to surface molecules CD14 and CD16 expression: classical (CD14⁺⁺CD16⁻), proinflammatory (CD14⁺CD16⁺⁺) and intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺). This review focuses on various mechanisms of an implementation of the functional activity of various monocytes subpopulations and their impairment in various viral diseases, bacterial infections and sepsis.

Keywords: monocytes; differentiation; monocyte subsets; COVID-19; sepsis.

Список сокращений

CVHB, chronic viral hepatitis B — хронический вирусный гепатит В; GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; IL — интерлейкин; LPS — липополисахарид; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1 — хемоаттрактантный белок моноцитов; M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор; MDSC, myeloid-derived suppressor cells — миелоидные супрессорные клетки; ROS, reactive oxygen species — активная форма кислорода; TLR — Toll-подобные рецепторы; TNF — фактор некроза опухоли.

Введение

Моноциты представляют собой мононуклеарные фагоциты (группа клеток, включающая собственно моноциты, макрофаги и дендритные клетки), характеризующиеся ядрами почковидной формы. Это один из подтипов лейкоцитов, составляющий 5–10 % числа этих клеток в крови у здоровых людей. Моноциты — первая линия защиты организма от широкого спектра патогенов, они играют важную роль в распознавании и элиминации вирусов, бактерий, грибов и паразитов [1–3].

Моноциты преимущественно развиваются в костном мозге, происходят из гемопоэтических стволовых клеток (HSC, от англ. «hematopoietic stem cell») с миелоидно-ограниченным потенциалом [4, 5]. В присутствии интерлейкинов 1, 3 и 6 (IL-1, IL-3 и IL-6), а также при наличии макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) гемопоэтические стволовые клетки дифференцируются в плюрипотентные клетки-предшественники, дающие общих предшественников гранулоцитов и моноцитов. Затем под действием IL-3, M-CSF, GM-CSF и транскрипционного фактора PU.1 гранулоцитарно-моноцитарные предшественники дают начало предшественникам моноцитов/макрофагов и дендритных клеток (MDP, от англ. «monocyte/macrophage and dendritic cell progenitors»). Последние, в свою очередь, дифференцируются в моноциты или в общего предшественника дендритных клеток [5]. Экстрамедуллярный моноцитопоз также осуществляется и в селезенке [6]. Причем считается, что дифференцировка этих клеток в селезенке регулируется IFN γ , синтезируемого NK-клетками [7].

Функции моноцитов при инфекционно-воспалительных заболеваниях весьма разнообразны. Необходимо учитывать, что функция моноцитов пролонгируется также и механизмами функционирования их дочерних клеток, в которые они дифференцируются при восприятии функциональных сигналов. Моноциты способны непосредственно оказывать микробицидное действие, реализуя данный механизм через секрецию фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и продукцию индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), что, в частности, продемонстрировано на примере сальмонеллеза и токсоплазмоза [8, 9]. Моноциты способны сами презентировать антигены Т-лимфоцитам, а также осуществляют это опосредованно через макрофаги и дендритные клетки. Так, показано, что провоспалительные CCR2⁺-моноциты осуществляют транспортировку *Mycobacterium tuberculosis* в лимфатический

узел для последующего «праймирования» CD4⁺ Т-клеток [10]. В то же время в исследовании Y. Zhang и соавт. [11] на примере инфекции *Yersinia pseudotuberculosis* было показано, что провоспалительные CCR2⁺-моноциты осуществляют презентирование антигена через дифференцировку в дендритные клетки CD11c⁺. Кроме того, моноциты регулируют функции широкого спектра клеток, участвующих в реализации иммунного ответа. На модели легочной инфекции с использованием грибкового патогена *Aspergillus fumigatus* показано, что моноциты на начальных этапах инфекционного процесса участвуют в «праймировании» Т-лимфоцитов, тогда как на терминальной стадии они регулируют поляризацию CD4⁺ Т-клеток за счет секреции IL-12 и IFN- γ , что сопровождается индукцией экспрессии транскрипционного фактора T-bet в Т-хелперах с последующей поляризацией «наивных» Т-хелперов в сторону Т-хелперов 1-го типа [9]. Моноциты в ряде инфекционных процессов оптимизируют функциональную активность нейтрофилов, на уровне слизистой оболочки способны регулировать дифференцировку В-лимфоцитов и способствовать синтезу ими IgA [9, 12].

Направленность регуляторного влияния моноцитов при инфекционном процессе во многом зависит от их взаимодействия с инфекционным фактором. Так, «праймирование» Toll-подобных рецепторов (TLR) моноцитов вирусным или бактериальным антигеном приводит к выработке IL-1 β , тогда как активация лектиновых рецепторов приводит к секреции моноцитами TNF- α [13]. Причем оба механизма вовлечения моноцитов в инфекционный процесс реализуются через активацию NF- κ B, экспрессия которого также снижает уровень проапоптотической активности клеток. В то же время при ряде хронических инфекционных и воспалительных процессов, либо при старении моноциты могут дифференцироваться в миелоидные супрессорные клетки (M-MDSC, от англ. «monocyte myeloid-derived suppressor cells») или макрофаги, продуцирующие сложный спектр цитокинов и факторов роста (такие как IL-10, аргиназа, TGF- β и M-CSF), что приводит к подавлению иммунных реакций [9, 14].

Таким образом, функция и судьба активированных моноцитов (их мультипотентность) сильно зависят от особенностей этиологического фактора и механизма инфицирования, места и микроокружения развития инфекционно-воспалительного процесса. Важна способность моноцитов быстро мобилизоваться и мигрировать в зону, где они реализуют свои функции в формировании защитных реакций во время инфекции. В этом обзоре основное внимание уделяется различным механизмам реализации

функциональной активности моноцитов периферической крови и особенностям их нарушения при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях.

Основные субпопуляции моноцитов

Исторически моноциты рассматривались как однородная популяция клеток крови. Однако в конце 80-х годов XX в. с помощью методов проточной цитометрии было показано, что циркулирующие моноциты можно разделить на отдельные популяции, различающиеся по уровням экспрессии поверхностных молекул CD14 и CD16 [15, 16].

Антиген CD14 представляет собой гликопротеин массой 50–55 кД, является компонентом комплекса TLR4, распознающего бактериальные липополисахариды (LPS) [17]. Ген находится в хромосоме 5, кодирует две формы белка: сывороточную (sCD14) и мембранную (mCD14), заякоренную в цитоплазме при помощи GPI-якоря. В распознавании LPS клетками участвуют обе формы, sCD14 позволяет отвечать на LPS клеткам, на поверхности которых mCD14 не экспрессируется [18]. При септическом шоке, вызванном грамотрицательными бактериями, высокий уровень sCD14 ассоциирован с высоким риском неблагоприятного исхода [19]. Функция CD14-антигена была определена S.D. Wright и соавт. в 1990 г. [17], когда они показали, что CD14 является рецептором для комплекса LPS и липополисахарид-связывающего белка (LBP) [17]. Комплекс CD14–LPS–LBP в свою очередь активирует TLR4, который запускает проведение сигнала по пути активации транскрипционного фактора NF-κB [20]. Что же касается антигена CD16, то данная молекула является низкоаффинным рецептором к иммуноглобулинам класса G III типа (Fcγ-рецептор III типа или FcγRIII). В зависимости от степени гликозилирования масса FcγRIII колеблется между 50 и 80 кД. CD16 связывает IgG в виде иммунных комплексов, с предпочтением к IgG1 и IgG3 [21]. Выявлено два подтипа данной молекулы (FcγRIIIA и FcγRIIIB), гены которых обладают высокой гомологией, продукты этих генов отличаются в основном посттрансляционными модификациями, такими как гликозилирование N-конца или экспрессия на мембране — FcγRIIIB имеет GPI-якорь, а у FcγRIIIA обычный трансмембранный домен [22, 23]. Кроме того, две формы FcγRIII различаются распределением на клетках организма. Рецептор FcγRIIIA экспрессирован на NK-клетках, γδ-T-лимфоцитах и макрофагах, FcγRIIIB — на нейтрофилах и при стимуляции появляется на эозинофилах. FcγRIIIB экспрессируется на мембране в виде

одиночной молекулы, а для FcγRIIIA характерно наличие комплекса из субъединиц γ и ζ, служащих для передачи сигнала. Перекрестное связывание FcγRIIIB на нейтрофилах приводит к активации клеток, мобилизации внутриклеточного кальция и респираторному взрыву. Стимуляция FcγRIIIA на NK-клетках приводит к запуску реакций антителозависимой клеточной цитотоксичности [24, 25].

Большинство моноцитов несут на своей поверхности исключительно CD14, тогда как CD16 на их мембране отсутствует (фенотип CD14⁺⁺CD16⁻) — их определили как «классические моноциты», поскольку у здоровых доноров их доля составляет 80–90 % циркулирующих моноцитов [26, 27]. Другая субпопуляция моноцитов — клетки, активно экспрессирующие на своей поверхности молекулу CD16 и в меньшей степени CD14 (CD14⁺CD16⁺⁺), получили название «неклассических» или «провоспалительных» моноцитов [28]. Несколько позднее была выделена еще одна группа моноцитов — «переходные», или «промежуточные», CD14⁺⁺CD16⁺-клетки, которые экспрессируют CD14 также интенсивно, как и «классические» моноциты, но, кроме того, несут на мембране еще и CD16, хоть и слабее по сравнению с «неклассическими» моноцитами [27]. Причем эти «переходные» моноциты по набору экспрессируемых генов наиболее близки к «неклассическим» [26].

Выявленные субпопуляции моноцитов весьма схожи по морфологии, цитохимическим и поверхностным маркерам, но можно выявить и некоторые различия между ними. Так, «неклассические» моноциты отличаются меньшим размером (13,8 мкм) по сравнению с «классическими» (18,4 мкм) и наличием многочисленных цитоплазматических гранул [15]. Кроме того, популяции моноцитов различаются по плотности экспрессии некоторых маркеров. Например, у «провоспалительных» моноцитов уровень CD11b, CD33 и CD64 (FcRγI) понижен, а уровень молекул HLA-DR, VLA-4 (CD49d/29) и ICAM-1 (CD54) повышен при сравнении с «классическими» моноцитами. Была показана также повышенная экспрессия CD11a, CD18 и CD45RA на «неклассических» моноцитах [27, 29].

Различные субпопуляции моноцитов можно разделить по уровню экспрессии рецепторов для хемокинов, что, по-видимому, связано с различиями в их миграционных способностях. На «классических» моноцитах экспрессированы в большом количестве молекулы CCR2, тогда как рецепторы CX3CR1 представлены слабее. «Неклассические» моноциты не экспрессируют на своей поверхности CCR2, но зато на их поверхности большое количество CX3CR1 [30].

Как и в случае с парой антигенов CD14 и CD16, по экспрессии хемокиновых рецепторов «переходные» моноциты занимают промежуточное положение: на их поверхности представлены как CCR2 (в меньшей степени, чем у классических моноцитов), так и CX3CR1 [31].

Следует отметить, что молекула CCR2 является рецептором к хемоаттрактантному белку моноцитов (MCP-1, от англ. «monocyte chemoattractant protein-1»), который продуцируется клетками эндотелия, гладкомышечными клетками и макрофагами в ответ на провоспалительные стимулы (например, IL-1, IL-4, TNF- α), ростовые факторы (GM-CSF, M-CSF, VEGF), а также факторы повреждения тканей и патогенов: LPS, активные формы кислорода (ROS, от англ. «reactive oxygen species»), окисленные липопротеины низкой плотности и иммунные комплексы [32]. Наличие на поверхности «классических» и «переходных» моноцитов рецептора CCR2 способствует их миграции из костного мозга в кровоток и экстравазации из кровяного русла в ткани [33]. Тогда как наличие молекулы CX3CR1 (рецептор к фракталкину) определяет способность моноцитов поддерживать целостность эндотелия и гомеостаз сосудистой стенки в целом. Кроме того, именно моноциты CX3CR1⁺ оказывают противовоспалительный эффект и осуществляют процессы заживления [33].

До настоящего времени возможные переходы различных субпопуляций моноцитов друг в друга детально не исследованы. В качестве основной гипотезы выдвигают предположение, что субпопуляционный состав моноцитов крови формируется за счет экстрамедуллярного созревания клеток [26, 27]. Причем «классические» моноциты, вышедшие из костного мозга, — наименее зрелая форма, но через фракцию «промежуточных» они дифференцируются в «неклассические» моноциты. Вместе с тем наличие фенотипических различий между отдельными популяциями этих клеток тесно связано с существенной разницей в их функциональных характеристиках (способность к фагоцитозу, продукции ROS и активных форм оксида азота). Более того, различные субпопуляции моноцитов различаются еще и по профилю синтезируемых ими цитокинов и хемокинов, что способствует формированию принципиально разного микроокружения в местах их активации [5].

«Классические» моноциты выполняют типичные для моноцитов функции. Так, субпопуляция моноцитов CD14⁺CD16⁻ задействована в иммунном ответе и процессах регенерации тканей. Для них характерна высокая фагоцитарная активность, поэтому на их мембране в большей степени экспрессированы скавенджер-рецепторы

(например, CD36 и CD163) и высокоаффинные рецепторы к иммуноглобулину класса G — Fc γ RI [34–36]. CD64 (или Fc γ RI) представляет собой гликопротеин массой 72 кД, который способен связывать как мономерный, так и агрегированный IgG (причем предпочтительно IgG1 или IgG3, тогда как взаимодействие с иммуноглобулинами подклассов IgG2 и IgG4 несколько слабее) [36, 37]. Данный рецептор конститутивно экспрессирован на моноцитах и макрофагах. Индукция синтеза Fc γ RI в местах инфекционно-воспалительного процесса может быть важна для запуска антителозависимой клеточной цитотоксичности и фагоцитоза, что приводит к усилению презентации антигенов [37].

По поводу продукции субпопуляцией «классических» моноцитов ROS имеются различные точки зрения. Некоторые авторы полагают, что «классические» моноциты продуцируют большое количество ROS [38], тогда как моноциты CD16⁺ практически их не производят. В частности, в исследовании F.O. Novais и соавт. [39] было показано, что именно «классические» моноциты за счет синтеза ROS, но не активных форм азота, уничтожают *Leishmania braziliensis*. Другие авторы придерживаются диаметральной противоположной точки зрения: сильнее всего продуцируют ROS «переходные» моноциты, «неклассические» производят их менее активно, а «классические» производят наименьшее количество [40]. С другой стороны, «классические» моноциты секретируют ключевые провоспалительные цитокины и хемокины (IL-8, IL-10, MCP-1 и CCL3) в ответ на стимуляцию бактериальным LPS [41]. Более того, клетки именно этой субпопуляции способны синтезировать еще и IL-6 [42], а также провоспалительные белки S100A12 и S100A8/9 [43]. Таким образом, моноциты CD14⁺CD16⁻ способны активно поддерживать воспалительные реакции [5].

Считается, что основное предназначение «переходных» моноцитов заключается во взаимодействии с Т-лимфоцитами. Показано, что моноциты с фенотипом CD14⁺⁺CD16⁺ наиболее эффективны в процессинге и презентации поглощенных извне антигенов [40, 44]. Возможно, именно поэтому на клетках этой субпопуляции экспрессия молекул, вовлеченных в презентацию антигенов и костимуляцию Т-клеток, таких как HLA-DR, CD40, CD80, максимальна [27, 45]. Более того, моноциты переходной группы экспрессируют проангиогенные факторы, включая эндолгин, Tie2 (рецептор ангиопоэтина 1, CD202B) и KDR (от англ. «kinase insert domain receptor», CD309, рецептор фактора роста сосудистого эндотелия типа 2), что говорит об их вовлеченности в стимуляцию роста сосудов — важнейшую составляющую процессов

репарации поврежденных в ходе воспалительной реакции тканей [40].

Для «неклассических» моноцитов характерна высокая клеточная подвижность. Считается, что они передвигаются по стенкам сосудов, выполняя их «патрулирование», а при обнаружении каких-либо сигналов воспаления или повреждения тканей эти клетки быстро переходят к экстравазации и первыми мигрируют в очаг воспаления [46]. Кроме того, моноциты CD14⁺CD16⁺⁺ экспрессируют TLR7 и TLR8, что позволяет им активироваться в ответ на инородные нуклеиновые кислоты [5]. Для клеток данной субпопуляции также характерен FcR-опосредованный фагоцитоз [47]. Данные по фенотипическим и функциональным особенностям различных субпопуляций моноцитов приведены в табл. 1.

В литературе также описаны различия по продуцируемым разными популяциями моноцитов цитокинам и хемокинам, хотя эти данные весьма противоречивы (табл. 2). Так, «классические» моноциты продуцируют в большом количестве IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, MIP1 α (от англ. «macrophage inflammatory protein 1- α ») и G-CSF (от англ. «granulocyte colony-stimulating factor»), в меньшей степени TNF- α и IL-1 β . «Переходные» моноциты продуцируют TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, тогда как продукция IL-8, а также MCP-1 и G-CSF снижена. Для «не-

классических» моноцитов характерна продукция TNF- α и IL-1 β в большом количестве, в меньшем — IL-6 и IL-8, тогда как IL-10, G-CSF, MCP-1 и CCL3 «воспалительными» моноцитами синтезируются мало.

Основные субпопуляции моноцитов различаются по экспрессии некоторых функциональных рецепторов в условиях инфекционно-воспалительных заболеваний. Так, при туберкулезе «классические» и «переходные» моноциты проявляют более низкую экспрессию молекул CD11b и CCR5, но активно экспрессируют маркеры CD80, CD86 и CCR2 (CD192) [53]. В «неклассических» моноцитах больных туберкулезом наблюдалась более низкая экспрессия HLA-DR и CCR5, но более высокая экспрессия CD11b и CD40. Авторы также отмечают, что «переходные» моноциты у больных туберкулезом экспрессируют высокий уровень CD40 и CD68, не дифференцировались в макрофаги из-за ограниченной экспрессии маркеров созревания и дифференцировки, таких как CD11c, CD33 и CD36, но, предположительно, осуществляли потенциальную роль в активации и пролиферации Т-лимфоцитов, а также в презентации им антигена. В исследовании S. Rambaran и соавт. [54] также было отмечено, что у больных с коинфекцией микобактериями туберкулеза и вирусом иммунодефицита человека наблюдался

Таблица 1 / Table 1

Сравнительная характеристика основных субпопуляций моноцитов периферической крови
Comparative characteristics of the main subsets of peripheral blood monocytes

Параметры	«Классические» моноциты	«Промежуточные» моноциты	«Неклассические» моноциты
Относительное содержание в крови, %	85	5	10
Фенотипическая характеристика	CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ (CD14 ^{hi/+} , CD16 ⁻ ; CD14 ^{high} CD16 ^{low})	CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ (CD14 ^{hi/+} , CD16 ^{lo/+} ; CD14 ^{high} CD16 ^{high})	CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺ (CD14 ^{-/lo} , CD16 ⁺ ; CD14 ^{low} CD16 ^{high})
Продолжительность циркуляции в крови, сут	1	3–5	7
Экспрессия хемокиновых рецепторов	CCR2 ⁺⁺ CX3CR1 ⁺	CCR2 ⁺ CX3CR1 ⁺	CCR2 ⁺ CX3CR1 ⁺⁺
Экспрессия активационных молекул	CD64, CD11b, CD33, CD35, CD36, CD99, CD181	CD40, CD54, HLA DR, CCR5, CD91, CD305	CD123, CD294, CD45RA, CD31
Функциональная активность	Высокая фагоцитарная активность, продукция активных форм кислорода и азота. Участие в процессах регенерации тканей и иммунного ответа	Синтез провоспалительных медиаторов в ответ на вещества бактериального происхождения, презентация антигенов	Повышенная экспрессия генов, отвечающих за подвижность клетки и реорганизацию цитоскелета, «патрулирование» сосудов, продукция провоспалительных цитокинов в ответ на вирусные антигены

Таблица 2 / Table 2

Уровни продукции цитокинов и хемокинов различными субпопуляциями моноцитов
Levels of cytokine and chemokine production by different monocyte subsets

Цитокины / хемокины	«Классические» моноциты	«Промежуточные» моноциты	«Неклассические» моноциты
TNF- α	Низкий [48]	Высокий [49], средний [48]	Высокий [48, 50]
IL-1 β	Низкий [48]	Высокий [49], средний [5]	Высокий [5], низкий [48]
IL-6	Высокий [51]	Высокий [48, 52], средний [5]	Средний [5], низкий [48]
IL-8	Высокий [49]	Высокий [48], средний [5]	Средний [5], низкий [48]
IL-10	Высокий [49], низкий [48]	Высокий [51, 52], низкий [5]	Низкий [50]
MCP-1 (CCL2)	Высокий [51]	Низкий [51]	Низкий [5]
CCL3	Высокий [51]	Низкий [51]	Низкий [5]
G-CSF	Высокий [5]	Низкий [5]	Низкий [5]

высокий уровень экспрессии CD40 на поверхности «классических» и «переходных» моноцитов, тогда как у больных с данными моноинфекциями уровень экспрессии данного маркера на указанных фракциях моноцитов был ниже.

Кроме того, в ряде исследований предлагается разделять моноциты на M1 и M2, то есть по варианту поляризации, первоначально предложенному для макрофагов [6, 55, 56]. Моноциты M1 (определяются экспрессией MAC387, продукцией IL-12 и отсутствием экспрессии CD163) классически активируются и функционируют как провоспалительные клетки, продуцирующие медиаторы воспаления, включая TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-12. Моноциты M2 (характеризуются экспрессией CD163 и CD206) альтернативно активируются и высвобождают противовоспалительные или регуляторные молекулы, включая IL-10 и TGF- β [6]. Так, M. Zhang и соавт. [55] в рамках общего пула моноцитов CD14⁺CD163 определяли моноциты M1 как CD14⁺CD163⁻MAC387⁺, тогда как M2 обладали фенотипом CD14⁺CD163⁺IL-10⁺. В рамках другого исследования, проведенного J. Zheng и соавт. [56], все циркулирующие в крови моноциты CD14⁺ были разделены на CD14⁺CD86⁺ M1 и CD14⁺CD206⁺ M2 [56]. В свою очередь, в работе M. Zhang и соавт. [57] применяли еще одну классификацию моноцитов, в рамках которой M1 определены как CD14⁺CD163⁻IL-12⁺, а M2 — как CD115⁺CD204⁺IL-10⁺. Таким образом, можно сделать вывод, что данный подход к разделению моноцитов на субпопуляции M1 и M2 применим исключительно к моноцитам CD14⁺, но сделать какие-либо выводы о взаимосвязи этих двух типов клеток с субпопуляциями

моноцитов, выявленных на основании анализа коэкспрессии CD14 и CD16, не представляется возможным. Вместе с тем подобный подход к анализу моноцитов показал свою клиническую значимость, так как данные варианты моноцитов проявляются на разных стадиях инфекционно-воспалительных заболеваний: на ранних стадиях доминирует провоспалительное состояние поляризации M1, за которым следует преобладание поздней поляризации M2, ослабляющей воспаление и способствующей восстановлению и реорганизации тканей [6, 57].

В условиях инфекционно-воспалительных заболеваний также могут формироваться особые фракции моноцитов, которые в том числе могут вовлекаться и в реализацию патологических процессов. Так, при инфекции *Toxoplasma gondii* в собственной пластинке тонкой кишки формируются регуляторные моноциты, которые продуцируют простагландин E2 (PGE2) и подавляют местный воспалительный процесс, индуцируемый активированными нейтрофилами [58]. В работе S.L. Orozco и соавт. [7] описано формирование на фоне воздействия блеомицина «атипичных» моноцитов, содержащих сегрегированные ядра и способствующих развитию фиброза [7]. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких описаны моноциты большого размера, которые характеризовались высокими уровнями экспрессии рецептора CD16, молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1, от англ. «inter-cellular adhesion molecule 1», CD54) и CCR2, но очень низким уровнем экспрессии маркера HLA-DR [59]. Было отмечено, что процент подобных «атипичных» моноцитов в крови пациентов с хронической

обструктивной болезнью легких коррелировал с продолжительностью острого периода заболевания.

Выделяют фракцию нейтрофилоподобных моноцитов (от англ. «neutrophil-like monocytes»), дифференцирующихся из предшественников CX3CR1⁺ в ответ на G-CSF в процессе воспалительной реакции и осуществляющих иммунорегуляторную функцию [60–62]. В работе N. Ikeda и соавт. [61] нейтрофилоподобные моноциты входят во фракцию моноцитов D14⁺CD16[–], экспрессирующих маркер CXCR1, способны подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов, и их максимальная эффективность реализуется при разрешении воспаления.

Моноциты при COVID-19 и других вирусных инфекциях

Инфекционный процесс, вызванный SARS-CoV-2, оказывает существенное влияние на функционирование иммунной системы человека, что выражается в нарушении механизмов взаимодействия клеток системы врожденного и приобретенного иммунитета, как локально в очаге воспаления, так и на системном уровне [63, 64]. Интерес к моноцитам при острой коронавирусной инфекции вызван не только их прямым участием в реализации воспалительных реакций, но и тем обстоятельством, что этот тип клеток способен экспрессировать ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2, от англ. «angiotensin-converting enzyme»), рецептор, который является «входными» воротами для вируса SARS-CoV-2 [65]. Следует отметить также тот факт, что при цитокиновом шторме в периферической крови больных увеличивается уровень широкого спектра цитокинов и хемокинов (включая MCP-1 и CCL7), отвечающих за активацию моноцитов и их миграцию в очаги воспаления [66].

Снижение относительного содержания моноцитов относительно контрольных значений наблюдалось у пациентов с тяжелой формой течения COVID-19 [67]. Отмечено, что плотность экспрессии маркера активации CD64 была сильно увеличена на поверхности клеток, причем максимум экспрессии наблюдался у пациентов с легким течением заболевания, а по мере увеличения тяжести заболевания уровень экспрессии CD64 снижался. Кроме того, по результатам стимуляции в условиях *in vitro* бактериальными LPS снижение экспрессии моноцитами циклооксигеназы-2 (COX-2, от англ. «cyclooxygenase-2») было отмечено у всех пациентов с COVID-19, однако наиболее выражена экспрессия была у пациентов с тяжелой формой заболевания. Анализ LPS-индуцированной экспрессии моноцитами

Ki-67 (маркер пролиферативной активности) также показал высокий уровень у пациентов с COVID-19, достигая своих максимальных значений у больных с тяжелой формой течения. Более того, повышение доли моноцитов Ki-67⁺ было тесно связано с приростом концентраций С-реактивного белка, IL-6, MCP-1 и IP-10 (от англ. «interferon-gamma inducible protein, 10 kDa»), максимальные значения которых отмечались у пациентов с тяжелым характером течения вирусной инфекции [67]. Установлена отрицательная корреляция между концентрацией IL-6 в сыворотке крови и уровнем экспрессии HLA-DR на моноцитах CD14⁺ пациентов с COVID-19 [68]. Снижение экспрессии HLA-DR моноцитами также подтверждали другие исследователи [69]. При *in vitro* стимуляции моноциты больных COVID-19 синтезировали достоверно меньшее количество провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6 и MCP-1 по сравнению с клетками, полученными от условно здоровых доноров [70]. Результаты другого исследования указывают на то, что при тяжелой форме COVID-19 моноциты крови больных существенно изменяют паттерн экспрессируемых цитокинов и их рецепторов [71]. Авторы отмечали увеличение экспрессии IL-6, TNF- α , IL-1 β и их рецепторов, а также провоспалительных хемокинов, в том числе MCP-1, CCL3 и CCL4. Таким образом, в пуле циркулирующих моноцитов периферической крови при COVID-19 отмечаются существенные как фенотипические, так и функциональные изменения, которые могут быть тесно связаны с изменениями в субпопуляционном составе этих клеток.

Как уже отмечено нами ранее, при физиологических условиях в циркуляции около 85 % общей популяции моноцитов приходится на клетки с фенотипом CD14^{high}CD16^{low}HLA-DR^{high}, которые при инфекции быстро покидают кровоток и мигрируют на периферию в очаг воспаления [72]. По результатам некоторых исследований, у пациентов с COVID-19 наблюдался рост популяции «промежуточных» моноцитов с фенотипом CD14⁺CD16⁺, который, как правило, был самым высоким у пациентов с благоприятным исходом заболевания [67]. Другой группой авторов было отмечено увеличение в крови больных «атипичных» по своим размерам моноцитов CD14⁺CD16⁺ с высокой экспрессией молекул CD80 и CD206, а также способных секретировать большое количество IL-6, IL-10 и TNF- α по сравнению с моноцитами CD14⁺CD16⁺, обладающими нормальными размерами [65]. В рамках еще одного исследования отмечено, что на фоне роста доли моноцитов CD14⁺CD16⁺ имело место снижение популяции «классических» моноцитов [73]. Более того, на поверхности клеток

всех трех популяций наблюдалось снижение экспрессии костимуляционной молекулы CD86 и молекулы HLA-DR, отвечающей за презентацию антигенов, причем эти различия были особенно выражены при сравнении «промежуточных» моноцитов больных COVID-19 и здоровых людей. Сходные результаты были получены A.J. Wilk и соавт. [74], обнаружившими снижение экспрессии HLA-DR и CCR2 на поверхности «классических» ($CD14^{high/+}$, $CD16^{-}$) моноцитов крови на фоне увеличения доли «переходных» ($CD14^{high/+}$, $CD16^{low/+}$) и «неклассических» ($CD14^{-/low}$, $CD16^{+}$).

Имеются данные, что количество «промежуточных» моноцитов ($CD14^{high}CD16^{high}$) возросло у пациентов с легким течением COVID-19 при сравнении с показателями здоровых людей и больных тяжелой формой. Но отличительной характеристикой моноцитарного пула при тяжелом течении COVID-19 было снижение именно «неклассических» моноцитов ($CD14^{low}CD16^{high}$), что позволяло, по мнению авторов, с высокой степенью достоверности отличать этих пациентов от остальных больных [75]. Однако эти результаты не подтверждаются некоторыми исследователями, которым не удалось обнаружить достоверных различий по субпопуляционному составу моноцитов в крови между больными COVID-19 и здоровыми людьми [69]. Более того, «промежуточные» моноциты при остром течении COVID-19 обладали способностью активировать множество транскрипционных факторов, экспрессия которых регулировалась IFN I типа (IRF7, IFI44L, IFIT1 и IFIT3), что сопровождалось усилением экспрессии генов *IL-1β*, *TNF-α*, *IL-6*, *IL-8*, *CXCL2*, *CCL3* и *CCL4* [76].

Другая группа авторов также отмечала снижение в циркуляции у больных с легкой и тяжелой формами COVID-19 уровня «неклассических» моноцитов с фенотипом $CD14^{lo}CD16^{hi}$ относительно значений группы контроля и SARS-CoV-2-негативных пациентов с гриппоподобными симптомами [77]. С использованием молекулярно-биологических методов анализа протеома и транскриптома моноцитов у пациентов с легким течением заболевания отмечено увеличение доли активированных «классических» моноцитов с фенотипом $CD14^{+}HLA-DR^{high}CD11^{high}$, которые отсутствовали как при тяжелой форме течения COVID-19, так и в группах контроля. С другой стороны, тяжелое течение COVID-19 было тесно связано с появлением в крови моноцитов с низким уровнем мембранного HLA-DR и обладавших «противовоспалительным» профилем, что выражалось в высокой экспрессии генов, кодирующих транскрипционный фактор MAFB, PLBD1 (от англ. «phospholipase B domain containing 1») и CD163.

Более того, у пациентов с COVID-19 в периферической крови повышались растворимые маркеры активированных моноцитов — sCD14 и sCD163, и хотя их связь с тяжестью заболевания не была выявлена, их уровни коррелировали со «стандартными» белками острой фазы воспаления крови (ферритином, активностью лактатдегидрогеназы, С-реактивным белком и прокальцитонином), которые, в свою очередь, характеризовали тяжесть течения острого COVID-19 [78]. Следует отметить, что снижение уровня экспрессии HLA-DR на моноцитах, равно как и увеличение в циркуляции доли моноцитов с низким уровнем данного антигена на поверхности — плохой прогностическим признаком, свидетельствующий о нарушениях функциональной активности моноцитов. Например, при септических состояниях увеличение в циркуляции моноцитов $HLA-DR^{low}$ было связано с неблагоприятным исходом заболевания [79]. Кроме того, при тяжелой форме COVID-19 наблюдались нарушения в продукции провоспалительных цитокинов, включая высвобождение $IL-1β$ [77], что также указывало на снижение активности моноцитов с точки зрения индукции эффективного воспалительного ответа.

С другой стороны, известно, что сниженный уровень экспрессии HLA-DR (или фенотип $CD14^{+}HLA-DR^{-/low}$) характерен для миелоидных супрессорных клеток (MDSC, от англ. «myeloid-derived suppressor cells») — весьма гетерогенных и высоко-специализированных субпопуляций моноцитов, обладающих выраженными противовоспалительными свойствами [80]. На основании сниженной экспрессии молекул МНС II класса, а также повышенного уровня кальпротектина Ху определено увеличение доли MDSC в периферической крови больных с тяжелой формой COVID-19 по сравнению с легким течением заболевания и здоровыми добровольцами [81]. Более того, содержание этих MDSC-подобных моноцитов положительно коррелировало с уровнем в сыворотке С-реактивного белка и $IL-6$, а также с соотношением нейтрофилы/лимфоциты, тогда как обратная зависимость была обнаружена между этим показателем и содержанием $CD4^{+}$ и $CD8^{+}$ Т-клеток в циркуляции. Сходные результаты были получены и другими исследователями, отметившими резкое увеличение доли моноцитов $HLA-DR^{low}CD14^{+}$ у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [75]. Приведенные авторами результаты указывают, что повышение в циркуляции моноцитов с фенотипом MDSC, обладающих иммуносупрессивными свойствами, при тяжелом течении COVID-19 тесно связано с увеличением кальпротектина в циркуляции, а также с низкими уровнями «неклассических» моноцитов в периферической крови.

Следует также отметить и тот факт, что нарушения в субпопуляционном составе моноцитов и их функциональной активности обнаруживали у пациентов через 6–7 мес. после острого инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2 [81, 82]. Эти изменения были связаны с увеличением уровня MDSC и доли «классических» моноцитов в циркуляции на фоне снижения уровней «переходных» и «провоспалительных» субпопуляций, а также снижения экспрессии моноцитами ингибиторной молекулы PD-L1 и увеличения плотности экспрессии HLA-DR и CD86.

Таким образом, при инфицировании SARS-CoV-2 организма человека изменяется количество моноцитов в периферической крови, развиваются нарушения в их субпопуляционном составе (в первую очередь, снижение «неклассических моноцитов») и функциональной активности (снижение способности к презентации антигенов и костимуляции). Кроме того, понижение уровня экспрессии молекулы HLA-DR на моноцитах может привести к развитию цитокинового шторма и гиперстимуляции этих клеток IL-6 [83], что позволяет рассматривать блокаду данного цитокина в качестве одного из способов повышения эффективности функционирования моноцитарного звена иммунитета. Наконец, выявленные изменения в субпопуляционном составе моноцитов могут использоваться в диагностических целях, так как позволяют с высокой точностью дифференцировать пациентов с легким и тяжелым течением COVID-19.

Инфекции, вызванные вирусами гепатита В и С, — основная причина хронических заболеваний печени [84, 85]. По итогам 2023 г., хроническим вирусным гепатитом В (chronic viral hepatitis B, CVHB) в мире болеют около 300 млн человек, а вирусом гепатита С инфицировано более 185 млн человек [86, 87]. В целом, проводимая противовирусная терапия при вирусных гепатитах достаточно эффективна, однако на фоне хронического инфицирования гепатоцитов вирусами развиваются выраженные гистологические нарушения, которые в ряде случаев приводят к развитию цирроза печени и гепатоклеточной карциномы [88, 89]. В связи с этим исследование иммунопатогенеза вирусных инфекций печени (включая особенности функционирования моноцитов) до сих пор остается актуальным.

Доказано, что инфицирование вирусом гепатита В через сигнальные пути TLR2/MyD88/NF-κB стимулирует синтез и секрецию провоспалительных цитокинов моноцитами крови, параллельно осуществляется снижение чувствительности моноцитов к IFN-α и IFN-β. На этом основании обсуждается механизм ингибирования

вирусом гепатита В функциональной активности клеток врожденного иммунитета [90, 91]. У иммуноактивных больных CVHB в крови отмечено повышение содержания «промежуточных» ($CD14^{++}CD16^{+}$) и «неклассических» ($CD14^{+}CD16^{++}$) моноцитов, причем уровень данных субпопуляций моноцитов коррелировал с активностью аланинаминотрансферазы в сыворотке крови и показателем гистологической активности печени [90]. Кроме того, данные субпопуляции моноцитов у больных CVHB проявляли повышенную экспрессию рецептора HLA-DR и более активно (по сравнению с группой здоровых лиц) стимулировали повышение количества лимфоцитов Th17. J. Sellau и соавт. [90] заключают, что подобные изменения в субпопуляционном составе моноцитов, особенности их фенотипа и функциональной активности характеризуют участие клеток в механизмах воспаления и фиброгенеза печени при CVHB. В обзоре A. Geng и соавт. [92] приводятся данные, что количество циркулирующих моноцитов $CD14^{++}CD16^{+}$ повышается по мере прогрессирования цирроза печени, они накапливаются в цирротической печени за счет усиленного рекрутирования и демонстрируют высокую функциональную активность (фагоцитоз, презентация антигенов, стимуляция пролиферативной активности Т-лимфоцитов) и высокий уровень синтеза профиброгенных цитокинов (в частности, IL-13) и факторов роста (G-CSF и GM-CSF). Кроме того, при CVHB в печени за счет ряда воспалительных факторов из моноцитов формируются миелоидные супрессорные клетки с фенотипом $CD14^{+}HLA-DR^{high}CD206^{+}$, которые не только ингибируют Т-лимфоциты, но и стимулируют активность звездчатых клеток (липоциты, клетки Ито), играющих главную роль в фиброгенезе печени [93].

В исследовании N.M. Riad и соавт. [94] было показано, что у больных хроническим вирусным гепатитом С уровень экспрессии хемокинового рецептора CCR2 на моноцитах крови коррелировал с тяжестью фиброза печени, причем экспрессия данного рецептора не менялась в зависимости от уровня вирусной нагрузки и эффективности лечения. Было обнаружено также, что уровень экспрессии скэвенджер-рецептора CD163 на моноцитах у пациентов с успешным лечением был ниже, чем у больных с сохранившимся уровнем вирусной нагрузки. Даже при благоприятном исходе лечения полного восстановления функциональной активности и фенотипа моноцитов у обследованных пациентов достичь не удалось [94]. Установлены различия в субпопуляционном составе моноцитов в крови у больных циррозом печени и гепатоклеточной карциномой, которые развились

на фоне хронического вирусного гепатита С: при гепатоклеточной карциноме повышается количество промежуточных моноцитов и увеличивается содержание неклассических моноцитов [95]. По данным результатов можно сделать заключение, что нарушение регуляции дифференцировки моноцитов, особенности их фенотипа и миграции в ткань определяется патогенезом цирроза и гепатоклеточной карциномы (с формированием пула регуляторных молекул). В исследовании О.Ю. Леплиной и соавт. [96] также показано, что при циррозе печени, сформировавшемся на фоне хронического вирусного гепатита, изменения в субпопуляционном составе моноцитов (увеличение количества моноцитов с фенотипами $CD14^{++}CD16^{+}$ и $CD14^{+}CD16^{++}$) не были связаны с типом (HBV, HCV, HDV) и репликацией вируса, но коррелировали с показателями повреждения печени и тяжестью цирроза печени.

В целом, при вирусных гепатитах нарушается субпопуляционный состав и фенотип моноцитов крови, что приводит к изменению функциональной активности данной популяции клеток врожденного иммунитета и, соответственно, индукции защитных механизмов адаптивного иммунитета. Взаимодействие внутрипеченочных моноцитов со звездчатыми клетками — одно из ключевых звеньев фиброгенеза и последующего развития цирроза печени и гепатоклеточной карциномы.

Субпопуляционный состав, фенотип и функциональная активность моноцитов меняется и при других вирусных инфекциях, что может быть связано как с влиянием самого вируса, так и опосредованно, через формирование иммунновоспалительной реакции и вовлечением в нее моноцитов другими клетками иммунной системы. Установлено, что моноциты в целом и особенно фракции моноцитов, положительные по $CD14$ и $CD16$, — основная мишень вируса Зика [97, 98]. Моноциты могут мигрировать в широкий спектр тканей в организме человека, тем самым инфицированные клетки по сути становятся «троянскими конями», распространяя инфекцию по организму. При этом содержание моноцитов $CD14^{+}CD16^{+}$ в крови у инфицированных вирусом Зика больных повышается, однако в клетках снижена экспрессия генов цитокинов и хемокинов [98, 99].

У детей с инфекцией вирусом Эпштейна — Барр в крови менялся субпопуляционный состав моноцитов и их фагоцитарная активность [100]. Изменения в субпопуляционном составе моноцитов, выявленные авторами, у больных инфекционным мононуклеозом не зависели от возраста детей (сравнивали две возрастные группы: 3–6 и 7–11 лет) и определялись увеличением

содержания моноцитов $CD14^{++}CD16^{+}$ и понижением уровня моноцитов $CD14^{+}CD16^{++}$. В то же время изменения функциональной активности клеток при инфекционном мононуклеозе зависели от возраста детей: в младшей возрастной группе было установлено понижение фагоцитарной активности всех субпопуляций моноцитов, у детей 7–11 лет уровень фагоцитоза был понижен у «промежуточных» и «неклассических» моноцитов. В исследовании N.R. Jog и соавт. [101] также показано повышение противовоспалительной активности моноцитов у больных, инфицированных вирусом Эпштейна — Барр. Причем представленный авторами механизм был связан с вирусным белком литической фазы — гомологом IL-10 человека. В то же время в исследовании X. Xu и соавт. [102] было показано, что под воздействием вируса Эпштейна — Барр в abortивно-литической фазе под воздействием вирусных белков у больных раком носоглотки активируется миграция моноцитов в опухоль с последующей их дифференцировкой в опухоль-ассоциированные макрофаги (tumor associated macrophages) [102].

Таким образом, моноциты принимают активное участие в развитии иммунновоспалительной реакции при вирусных инфекциях. Изменения в их субпопуляционном составе и функциональной активности (куда включают не только фагоцитоз, синтез цитокинов, а также миграцию с последующей дифференцировкой) могут, во-первых, способствовать развитию эффективного противовирусного иммунитета и, соответственно, быстрой элиминации вируса, во-вторых, привести к формированию супрессирующих клеток, пролонгирующих течение вирусных инфекций и даже стимулирующих онкогенез, и в третьих, определяться инфицированием самих моноцитов, которые в этом случае будут распространять вирусную инфекцию в организме.

Фенотип и функция моноцитов при бактериальной инфекции

Проникновение бактерий в организм может вызвать прямое повреждение клеток ткани и косвенное — за счет активации клеток врожденного иммунитета, включая моноциты, и формирования местной воспалительной реакции. Соответственно, адекватная активность местной воспалительной реакции характеризуется низким уровнем повреждения ткани и эффективным взаимодействием клеток врожденного и адаптивного иммунитета, в результате которого осуществляется элиминация бактерий. Моноциты крови быстро реагируют на бактериальные патогены путем рекрутирования в очаги инфекции, где механизмами завершено фагоцитоза элимини-

руют бактерии, регулируют активность местного воспаления, а также участвуют в формировании тканевого иммунитета путем дифференцировки в резидентные макрофаги [28, 51]. Так, М. Chen и соавт. [103], используя методы генетического нацеливания (genetic targeting) и фармакологического ингибирования (pharmacological inhibition), показали, что при бактериальной инфекции активационный сигнал с TLR2 (CD282) у моноцитов передается через RAF6 (rapidly accelerated fibrosarcoma like protein kinases 6, протоонкогенная серин/треониновая протеинкиназа 6), TAK1 (TGF β -activated kinase 1) и IKK β (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit β), активируя NLRP3 инфламасому, что приводит к внутриклеточному процессингу и образованию зрелой активной формы IL-1 β и 18.

Изменения в субпопуляционном составе моноцитов в крови демонстрируют прогностический потенциал при абдоминальных бактериальных инфекциях. Так, в исследовании Е. Dimitrov и соавт. [104] показано, что высокий процент моноцитов CD14⁺⁺CD16⁻ наблюдался у пациентов с благоприятным исходом, тогда как низкое содержание моноцитов с фенотипом CD14⁺CD16⁺⁺ выявлено у послеоперационных больных с последующим неблагоприятным исходом. «Классические» моноциты быстро реагируют на микробные стимулы, выходят из костного мозга, мигрируют в очаг бактериальной инфекции. Поскольку эта субпопуляция экспрессирует высокий уровень рецептора CCR2, клетки из костного мозга через венозные синусы попадают в очаг воспаления [105]. Механизм миграции моноцитов из костного мозга в крови заключается в индукции дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в ретикулярные клетки, экспрессирующие CXCL12 (SDF-1, от англ. «stromal cell-derived factor-1») и секретирующие MCP-1. Известно также, что гемопоэтические клетки участвуют в продукции MCP-1 за счет TLR- и IFN-зависимых путей [106]. Попадая в кровь, активированные провоспалительные моноциты используют ряд адгезионных рецепторов для доступа к инфицированным тканям. Например, во время инфекции *Listeria monocytogenes* молекулы CD11b и CD44, а также ICAM-1 опосредуют выход моноцитов из крови и попадание в инфицированные очаги печени, тогда как CX3CR1 способствует проникновению моноцитов в селезенку [105, 107]. «Провоспалительные» моноциты экспрессируют рецепторы распознавания образов (Pattern Recognition Receptor, PRR) Nod1 и Nod2, которые распознают бактериальную инвазию в клетки и, в частности, компоненты пептидогликана бактериальной клеточной стенки, такие как d-глутамил-мезо-диаминопимелиновая

кислота и мурамилдипептид [108]. Бактерицидная активность моноцитов осуществляется за счет синтеза активных форм азота, ROS, TNF- α и фаголизосомальных ферментов [1, 12, 32].

Имеются данные, что при некоторых бактериальных инфекциях (например, на фоне инфекции *Salmonella typhimurium*) в очаге воспаления появляются моноциты Sca-1⁺ (от англ. «stem cells antigen-1»), обладающие регуляторной активностью, механизм которой определяется в том числе синтезом PGE2 [109]. Sca-1 — это гликозилфосфатидилинозитол-заякоренный белок клеточной мембраны массой 18 кДа, по экспрессии которого идентифицируются гемопоэтические стволовые клетки [110]. Как показано в исследовании А. Biram и соавт. [109], при инфекции *S. typhimurium* моноциты Sca-1⁺, экспрессируя CCR2, способны мигрировать в лимфатические узлы и за счет синтеза ROS и TNF- α нарушать функцию герминативных центров, что, в конечном счете, приводит к ингибированию адаптивного гуморального иммунитета. Подобный коллапс герминативных центров за счет моноцитов также наблюдается при инфекциях, вызванных *Ehrlichia muris* и *L. monocytogenes* [107, 111]. Причем при листериозе моноциты экспрессировали M1-родственные транскрипционные факторы (в частности, Irf2, Mndal, Ifi204) и демонстрировали более высокую экспрессию CD38, CD74 и CD86, а также более высокую продукцию ROS [107]. Кроме того, на модели экспериментальных животных авторы показали возможность адаптивного переноса *L. monocytogenes* инфицированными моноцитами костного мозга LybC⁺CD11b⁺, что приводило к инфицированию центральной нервной системы уже через 6 ч после начала инфекции. Истощение провоспалительных моноцитов во время хронической фазы персистирующего сальмонеллеза вызывает регрессию уже сформировавшихся гранул с последующим ростом и распространением возбудителя в тканях [8]. При инфекции *L. monocytogenes* активация клеток через TLR2 способствует высвобождению MCP-1 и CXCL1 [Chemokine (C-X-C motif) ligand 1], что стимулирует миграцию моноцитов и приводит к образованию гранул в печени [112]. Показано, что характер течения данной инфекции становится более тяжелым при дефиците MCP-1 и CCL7 [Chemokine (C-C motif) ligand 7], что определяется недостаточной стимуляцией миграционной и функциональной активности моноцитов [90].

Кишечная фаза инфекции *S. typhimurium* характеризуется активацией iNOS-продуцирующих провоспалительных моноцитов. Бактериальные комплексы T3SS-1 и T3SS-2 (Type III secretion system) способствуют MCP-1/CCR2-зависимому рекрутированию провоспалительных моноцитов

и повреждению тканей, при этом показано, что моноциты могут служить нишей для сальмонелл [113].

Доказана важная и не всегда однозначная роль моноцитов в иммунопатогенезе туберкулеза. Установлено, что низкий уровень моноцитов в периферической крови у больных диссеминированным туберкулезом легких и, соответственно, высокий уровень соотношений лимфоциты—моноциты и нейтрофилы—моноциты — неблагоприятный прогностический фактор [114]. В то же время при выраженной анемии у больных туберкулезом неблагоприятный прогноз течения и исхода заболевания связывают с высоким уровнем моноцитов в периферической крови [115]. В исследовании W. Wang и соавт. [116] продемонстрирована значимость величины соотношения лимфоциты—моноциты в прогнозе эффективности химиотерапии активного туберкулеза. При оценке особенностей субпопуляционного состава моноцитов при туберкулезе было установлено повышение количества клеток CD16⁺. При тяжелом характере течения данного заболевания содержание моноцитов CD16⁺ в крови у больных снижалось [53]. «Классические» и «промежуточные» моноциты больных туберкулезом обладали низкой экспрессией молекул CD11b и CCR5, но более высокой экспрессией CD80, CD86, неспецифической эстеразы и CCR2 по сравнению со здоровыми людьми [117]. Моноциты, экспрессирующие маркер CD16, не дифференцировались в макрофаги из-за ограниченной экспрессии антигенов созревания и дифференцировки, таких как CD11b, CD11c, CD33 и CD36 [53]. В «неклассических» моноцитах у больных туберкулезом была обнаружена более низкая экспрессия молекул CD11c, CD33, CD36, HLA-DR и CCR5 и более высокий уровень экспрессии CD11b, CD40, CD80, NSE и CCR2, что позволило предположить потенциальную роль моноцитов данной субпопуляции в индукции специфического противотуберкулезного иммунитета.

Моноциты при сепсисе

Моноциты играют важную роль в иммунопатогенезе сепсиса, осуществляя фагоцитарные и регуляторные функции, формируя взаимодействие между адаптивным и врожденным иммунитетом, поэтому нарушение функционирования данной клеточной популяции приводит к развитию иммуносупрессии [118]. Как уже отмечалось ранее, «классические» моноциты в большей мере реализуют антимикробный потенциал, а «неклассические» участвуют в презентации антигена и в трансэндотелиальной миграции [40]. В связи с этим при различных заболеваниях, особенно

при инфекционных или воспалительных состояниях, в том числе при сепсисе, происходит увеличение числа «неклассических» моноцитов CD14⁺CD16⁺⁺ [119]. Так, у пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями количество моноцитов CD14⁺CD16⁺⁺ увеличивается от нормального (50 клеток в 1 мкл) до более чем 500 клеток в 1 мкл и может достигать 50 % всех моноцитов [120]. С.М. Негга и соавт. [121] проанализировали кровь больных с тяжелыми системными инфекциями и обнаружили самые высокие значения уровня моноцитов CD16⁺ у пациентов с сепсисом, вызванным грамотрицательными бактериями. Кроме того, W. Nockher и соавт. [122] сообщили о значительном увеличении количества «неклассических» моноцитов при сепсисе у пациентов, находящихся на гемодиализе, в чьих образцах крови были обнаружены бактерии. Другими исследователями также было показано увеличение содержания «промежуточных» и «неклассических», на фоне снижения «классических» моноцитов у пациентов с сепсисом по сравнению со здоровыми людьми [123, 124].

Эти наблюдения привели к ряду исследований, в которых была установлена тесная связь между количеством «неклассических» моноцитов и тяжестью течения септического процесса [125, 126]. Повышение уровня моноцитов CD16⁺ коррелирует с клиническими симптомами лучше, чем уровень экспрессии антигена HLA-DR (снижение экспрессии HLA-DR коррелирует с неблагоприятным клиническим исходом). Увеличение относительного содержания моноцитов CD16⁺ наблюдалось за 1–2 дня до того, как культура крови становилась положительной при микробиологических методах диагностики сепсиса, тогда как снижение экспрессии HLA-DR на общей популяции моноцитов происходило лишь после обнаружения бактерий в крови [127]. Однако имеются и совершенно противоположные результаты: М. Hortová-Kohoutková и соавт. [128] отмечают, что «воспалительный» статус пациентов, определяемый по уровню «промежуточных» моноцитов отражает тяжесть септического шока, но не коррелирует с тяжестью состояния по шкале SOFA. При неонатальном сепсисе процент «переходных» и «неклассических» моноцитов также увеличивается, но одновременно с этим данные клетки показали пониженную способность к фагоцитозу *Escherichia coli* и нарушение способности взаимодействия с Т-клетками, в частности, за счет снижения экспрессии молекул CD86 и HLA-DR [127]. Помимо экспрессии CD86 и HLA-DR уровень TLRs на клетках миелоидного ряда имеет ключевое значение в системном реагировании при бактериальном повреждении,

а также при активации механизмов врожденного иммунного ответа [129]. В ходе упомянутого исследования была выявлена взаимосвязь между низким уровнем экспрессии сигнальных молекул врожденного иммунитета, тяжестью течения и исходами сепсиса, что подтверждает не только их теоретическую, но и практическую значимость. Так, при более тяжелом течении септического процесса (APACHE II > 20 баллов) на 10-е сутки заболевания характерно снижение уровня экспрессии на моноцитах TLR2 и HLA-DR [130]. Предикторами неблагоприятного прогноза клинических исходов сепсиса служат низкие показатели средней интенсивности флуоресценции (MFI, Mean Fluorescence Intensity) молекул TLR2 и HLA-DR на моноцитах на 5-е и 10-е сутки, а также снижение экспрессии антигена CD14 на 10-е сутки заболевания. В ходе дальнейших исследований этой же группой авторов было показано, что для более тяжелого течения септического процесса характерно не только снижение уровня экспрессии TLR2 на моноцитах, необходим анализ экспрессии данных антигенов еще и на нейтрофилах периферической крови [130]. Низким показателям экспрессии MFI TLR2 и TLR4 на моноцитах соответствовало также высокое содержание IL-10 в сыворотке крови.

В работе М. Гресо и соавт. [131] было показано, что содержание «промежуточных» моноцитов (CD14⁺⁺CD16⁺) увеличивается у пациентов с сепсисом по сравнению с контролем ($13,6 \pm 0,8$ против $6,2 \pm 0,3$ %, $p < 0,001$), в то время как уровень «классических» моноцитов (CD14⁺⁺CD16⁻) был заметно снижен ($72,5 \pm 1,6$ против $82,6 \pm 0,7$ %, $p < 0,001$). Более того, исследователи отмечают, что тяжесть течения сепсиса и уровень прокальцитонина коррелируют с функциональной поляризацией моноцитов и перепрограммированием в «воспалительный фенотип» — клетки с фенотипом CD14⁺CD16⁺⁺ с одновременным снижением другого важного показателя — поверхностной экспрессии антигена HLA-DR, известного как маркер «иммунного паралича».

Одна из главных функций активированных моноцитов и макрофагов — продукция цитокинов в ответ на активацию. L. Ziegler-Heitbrock [132] показал, что количество мРНК TNF в ответ на стимуляцию LPS был одинаков для моноцитарных субпопуляций с фенотипами CD14⁺⁺CD16⁻ и CD14⁺CD16⁺, тогда как продукция мРНК IL-10 была значительно ниже или практически отсутствовала у моноцитов CD14⁺CD16⁺. В другой работе с помощью методов внутриклеточного окрашивания было показано, что после стимуляции цельной крови лигандами TLR-4 LPS и TLR-2 Pam3Cys повышались уровни TNF и снижалось содержание IL-10

в клетках CD14⁺CD16⁺ [133]. Низкое или практически полное отсутствие мРНК и продукции IL-10 моноцитами с фенотипом CD14⁺CD16⁺ после стимуляции LPS было также подтверждено в исследовании К. Mizuno и соавт. [134].

Были проанализированы различия в продукции цитокинов MCP-1, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-18 у выживших и погибших пациентов к 5-му дню заболевания в зависимости от фенотипа моноцитов. Так, снижение количества «классических» моноцитов (CD14⁺⁺CD16⁻) отрицательно коррелировало с увеличением продукции MCP-1, IL-6 и IL-8, тогда как между повышенным уровнем промежуточных моноцитов (CD14⁺CD16⁺) и сывороточной концентрацией цитокинов, напротив, наблюдалась положительная корреляция с MCP-1, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-18 [135]. Субпопуляции «промежуточных» и «классических» моноцитов продемонстрировали значительный потенциал для прогнозирования риска ранней смерти при сепсисе (результаты ROC-анализа: AUC 0,894 для «промежуточной», AUC 0,767 для «классической» субпопуляции моноцитов), что позволяет их использовать в качестве предиктора неблагоприятного исхода при сепсисе [135].

В целом, приведенные выше результаты показывают, что анализ субпопуляций циркулирующих моноцитов у пациентов с сепсисом не только позволяет выявлять паттерн активации при сепсисе, но и может помочь в прогнозировании исхода заболевания. Однако фенотипическая и функциональная характеристика различных субпопуляций моноцитов, оценка их клинической значимости в качестве прогностического маркера или терапевтической мишени при сепсисе требует дальнейших исследований.

Заключение

Таким образом, моноциты принимают активное участие в инициации и развитии иммунного ответа и являются важнейшими эффекторными клетками системы врожденного иммунитета при патологических состояниях различной этиологии. Изменения в их субпопуляционном составе и функциональной активности (куда можно включить не только фагоцитоз и синтез цитокинов, но и миграцию с последующей дифференцировкой, а также презентацию антигенов клеткам системы приобретенного иммунитета) могут как способствовать развитию протективного иммунитета и, соответственно, быстрой и эффективной элиминации патогена, так и напротив, привести к формированию «супрессирующих» клеток, пролонгирующих течение инфекционного процесса и даже стимулирующих онкогенез. Кроме того, при инфекциях может

произошли инфицирование самих моноцитов, которые в этом случае будут способствовать распространению и персистенции патогенов в организме. Вместе с тем анализ субпопуляций циркулирующих моноцитов у пациентов не только позволяет выявлять наличие воспаления различного генеза, но и может помочь в прогнозировании исхода заболевания, что делает эту популяцию лейкоцитов одним из важнейших маркеров для клинической лабораторной диагностики. Однако фенотипическая и функциональная характеристика различных субпопуляций моноцитов, оценка их клинической значимости в качестве прогностического маркера или терапевтической мишени требует дальнейших исследований.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках реализации Государственных заданий № 122020300186-5 и 124020100065-3.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

В равных долях проведены сбор и анализ литературных источников. Оформление статьи в соответствии с правилами журнала выполнено А.С. Трулевым.

Additional information

Funding source. This work is performed according to the State assignments No. 122020300186-5 and No. 124020100065-3.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

All authors contributed equally into collection and analysis of literature data. The paper design has been made in accordance with the Journal's rules by A.S. Trulioff.

Список литературы

- Каспаров Э.В., Савченко А.А., Кудлай Д.А., и др. Клиническая иммунология. Реабилитация иммунной системы. Красноярск: Версона, 2022. 196 с.
- Gren S.T., Grip O. Role of monocytes and intestinal macrophages in Crohn's disease and ulcerative colitis // *Inflamm Bowel Dis*. 2016. Vol. 22, N 8. C. 1992–1998. doi: 10.1097/MIB.0000000000000824
- Wallis Z.K., Williams K.C. Monocytes in HIV and SIV infection and aging: implications for inflamm-aging and accelerated aging // *Viruses*. 2022. Vol. 14, N 2. C. 409. doi: 10.3390/v14020409
- Чумакова С.П., Уразова О.И., Денисенко О.А., и др. Цитокины в механизмах регуляции моноцитопоза при ишемической болезни сердца // *Гематология и трансфузиология*. 2022. Т. 67, № 4. С. 511–524. EDN:FDACYA doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-511-524
- Ożańska A., Szymczak D., Rybka J. Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease // *Scand J Immunol*. 2020. Vol. 92, N 1. P. e12883. doi: 10.1111/sji.12883
- Liu S., Szatmary P., Lin J.W., et al. Circulating monocytes in acute pancreatitis // *Front Immunol*. 2022. Vol. 13. P. 1062849. doi: 10.3389/fimmu.2022.1062849
- Orozco S.L., Canny S.P., Hamerman J.A. Signals governing monocyte differentiation during inflammation // *Curr Opin Immunol*. 2021. Vol. 73. P. 16–24. doi: 10.1016/j.coi.2021.07.007
- Bettke J.A., Tam J.W., Montoya V., et al. Inflammatory monocytes promote granuloma-mediated control of persistent salmonella infection // *Infect Immun*. 2022. Vol. 90, N 4. P. e0007022. doi: 10.1128/iai.00070-22
- Xiong H., Pamer E.G. Monocytes and infection: modulator, messenger and effector // *Immunobiology*. 2015. Vol. 220, N 2. P. 210–214. doi: 10.1016/j.imbio.2014.08.007
- Samstein M., Schreiber H.A., Leiner I.M., et al. Essential yet limited role for CCR2⁺ inflammatory monocytes during Mycobacterium tuberculosis-specific T cell priming // *Elife*. 2013. Vol. 2. P. e01086. doi: 10.7554/eLife.01086
- Zhang Y., Khairallah C., Sheridan B.S., et al. CCR2⁺ inflammatory monocytes are recruited to *Yersinia pseudotuberculosis* pyogranulomas and dictate adaptive responses at the expense of innate immunity during oral infection // *Infect Immun*. 2018. Vol. 86, N 3. P. e00782–17. doi: 10.1128/IAI.00782-17
- Auger J.P., Rivest S., Benoit-Biancamano M.O., et al. Inflammatory monocytes and neutrophils regulate *Streptococcus suis*-induced systemic inflammation and disease but are not critical for the development of central nervous system disease in a mouse model of infection // *Infect Immun*. 2020. Vol. 88, N 3. P. e00787–19. doi: 10.1128/IAI.00787-19
- Montaño D.E., Hartung S., Wich M., et al. The TLR-NF-κB axis contributes to the monocytic inflammatory response against a virulent strain of *Lichtheimia corymbifera*, a causative agent of invasive mucormycosis // *Front Immunol*. 2022. Vol. 13. P. 882921. doi: 10.3389/fimmu.2022.882921
- Sabbatinelli J., Maccacchione G., Giuliani A., et al. Circulating biomarkers of inflammaging as potential predictors of COVID-19 severe outcomes // *Mech Ageing Dev*. 2022. Vol. 204. P. 111667. doi: 10.1016/j.mad.2022.111667
- Passlick B., Flieger D., Ziegler-Heitbrock H.W. Identification and characterization of a novel monocyte subpopulation in human peripheral blood // *Blood*. 1989. Vol. 74, N 7. P. 2527–2534. doi: 10.1182/blood.V74.7.2527.2527
- Ziegler-Heitbrock H.W., Passlick B., Flieger D. The monoclonal antimacrophage antibody My4 stains B lymphocytes and two distinct monocyte subsets in human peripheral blood // *Hybridoma*. 1988. Vol. 7, N 6. P. 521–527. doi: 10.1089/hyb.1988.7.521

17. Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S., et al. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein // *Science*. 1990. Vol. 249, N 4975. P. 1431–1433. doi: 10.1126/science.1698311
18. Li L., Cai W., Guo P., et al. Characteristics and clinical significance of plasma IL-18, sCD14, and sCD163 levels in patients with HIV-1 infection // *J Med Virol*. 2023. Vol. 95, N 1. P. e28223. doi: 10.1002/jmv.28223
19. Maddaloni C., De Rose D.U., Santisi A., et al. The emerging role of presepsin (P-SEP) in the diagnosis of sepsis in the critically ill infant: a literature review // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 22. P. 12154. doi: 10.3390/ijms222212154
20. Hsieh W.T., Hsu M.H., Lin W.J., et al. Ergosta-7, 9 (11), 22-trien-3 β -ol Interferes with LPS docking to LBP, CD14, and TLR4/MD-2 Co-receptors to attenuate the NF- κ B inflammatory pathway *in vitro* and drosophila // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 12. P. 6511. doi: 10.3390/ijms22126511
21. Gonzalez J.C., Chakraborty S., Thulin N.K., Wang T.T. Heterogeneity in IgG-CD16 signaling in infectious disease outcomes // *Immunol Rev*. 2022. Vol. 309, N 1. P. 64–74. doi: 10.1111/imr.13109
22. Fall A.K.D.J., Dechavanne C., Sabbagh A., et al. Combined polymorphisms involving the IgG heavy chain and Fc gamma receptors among Fulani and non-Fulani in Benin: implications for the natural protection of young Fulani against *Plasmodium falciparum* malaria infections // *Infect Genet Evol*. 2023. Vol. 112. P. 105461. doi: 10.1016/j.meegid.2023.105461
23. Nasr A., Aljada A., Hamid O., et al. Significant differences in *FcγRIIIa*, *FcγRIIIa* and *FcγRIIIb* genes polymorphism and anti-malarial IgG subclass pattern are associated with severe *Plasmodium falciparum* malaria in Saudi children // *Malar J*. 2021. Vol. 20, N 1. P. 376. doi: 10.1186/s12936-021-03901-0
24. Shimizu Y., Kohyama M., Yorifuji H., et al. FcγRIIIA-mediated activation of NK cells by IgG heavy chain complexed with MHC class II molecules // *Int Immunol*. 2019. Vol. 31, N 5. P. 303–314. doi: 10.1093/intimm/dxz010
25. Treffers L.W., van Houdt M., Bruggeman C.W., et al. FcγRIIIb restricts antibody-dependent destruction of cancer cells by human neutrophils // *Front Immunol*. 2019. Vol. 9. P. 3124. doi: 10.3389/fimmu.2018.03124
26. Hellman L. Phenotypic and functional heterogeneity of monocytes and macrophages // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, N 19. P. 14525. doi: 10.3390/ijms241914525
27. Williams H., Mack C., Baraz R., et al. Monocyte differentiation and heterogeneity: inter-subset and interindividual differences // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, N 10. P. 8757. doi: 10.3390/ijms24108757
28. Buscher K., Marcovecchio P., Hedrick C.C., Ley K. Patrolling mechanics of non-classical monocytes in vascular inflammation // *Front Cardiovasc Med*. 2017. Vol. 4. P. 80. doi: 10.3389/fcvm.2017.00080
29. Gabriel H., Urhausen A., Brechtel L., et al. Alterations of regular and mature monocytes are distinct, and dependent of intensity and duration of exercise // *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1994. Vol. 69, N 2. P. 179–181. doi: 10.1007/BF00609414
30. Slavick A., Furer V., Polachek A., et al. Circulating and synovial monocytes in arthritis and *ex-vivo* model to evaluate therapeutic modulation of synovial monocytes // *Immunol Invest*. 2023. Vol. 52, N 7. P. 832–855. doi: 10.1080/08820139.2023.2247438
31. Tamene W., Marconi V.C., Abebe M., et al. Differential expression of chemokine receptors on monocytes in TB and HIV S // *Heliyon*. 2023. Vol. 9, N 6. P. e17202. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17202
32. Bianconi V., Sahebkar A., Atkin S.L., Pirro M. The regulation and importance of monocyte chemoattractant protein-1 // *Curr Opin Hematol*. 2018. Vol. 25, N 1. P. 44–51. doi: 10.1097/MOH.0000000000000389
33. Патышева М.Р., Стахеева М.Н., Ларионова И.В., и др. Моноциты при злокачественных новообразованиях: перспективы и точки приложения для диагностики и терапии // *Бюллетень сибирской медицины*. 2019. Т. 18, № 1. С. 60–75. EDN: ARRYLN doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-60-75
34. Jarosova R., Ondrackova P., Leva L., et al. Cytokine expression by CD163⁺ monocytes in healthy and *Actinobacillus pleuropneumoniae*-infected pigs // *Res Vet Sci*. 2022. Vol. 152. P. 1–9. doi: 10.1016/j.rvsc.2022.07.015
35. Lee J.G., Jaeger K.E., Seki Y., et al. Human CD36hi monocytes induce Foxp3⁺ CD25⁺ T cells with regulatory functions from CD4 and CD8 subsets // *Immunology*. 2021. Vol. 163, N 3. P. 293–309. doi: 10.1111/imm.13316
36. Qu P.F., Li R., Xu C., et al. A clinical pilot study to evaluate CD64 expression on blood monocytes as an indicator of periprosthetic joint infection // *J Bone Joint Surg Am*. 2020. Vol. 102, N 17. P. e99. doi: 10.2106/JBJS.20.00057
37. Lekka K., Marangos M., Roupas N., et al. Evaluation of the activity of neutrophils and monocytes in diabetic patients with sepsis, can surface antigens HLA-DR and CD64 be useful as prognostic factors? // *J Clin Med Res*. 2020. Vol. 12, N 3. P. 157–164. doi: 10.14740/jocmr4068
38. Савченко А.А., Борисов А.Г., Модестов А.А., и др. Фенотипический состав и хемилюминесцентная активность моноцитов у больных почечно-клеточным раком // *Медицинская иммунология*. 2015. Т. 17, № 2. С. 141–150. EDN: TORDFB doi: 10.15789/1563-0625-2015-2-141-150
39. Novais F.O., Nguyen B.T., Beiting D.P., et al. Human classical monocytes control the intracellular stage of *Leishmania braziliensis* by reactive oxygen species // *J Infect Dis*. 2014. Vol. 209, N 8. P. 1288–1296. doi: 10.1093/infdis/jiu013
40. Zawada A.M., Rogacev K.S., Rotter B., et al. SuperSAGE evidence for CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes as a third monocyte subset // *Blood*. 2011. Vol. 118, N 12. P. e50–e61. doi: 10.1182/blood-2011-01-326827
41. Cros J., Cagnard N., Woollard K., et al. Human CD14dim monocytes patrol and sense nucleic acids and viruses via TLR7 and TLR8 receptors // *Immunity*. 2010. Vol. 33, N 3. P. 375–386. doi: 10.1016/j.immuni.2010.08.012
42. Urbán-Solano A., Flores-Gonzalez J., Cruz-Lagunas A., et al. High levels of PF4, VEGF-A, and classical monocytes correlate with the platelets count and inflammation during active tuberculosis // *Front Immunol*. 2022. Vol. 13. P. 1016472. doi: 10.3389/fimmu.2022.1016472
43. Lira-Junior R., Holmström S.B., Clark R., et al. S100A12 expression is modulated during monocyte differentiation and reflects periodontitis severity // *Front Immunol*. 2020. Vol. 11. P. 86. doi: 10.3389/fimmu.2020.00086
44. Gaur P., Myles A., Misra R., Aggarwal A. Intermediate monocytes are increased in enthesitis-related arthritis, a category of juvenile idiopathic arthritis // *Clin Exp Immunol*. 2017. Vol. 187, N 2. P. 234–241. doi: 10.1111/cei.12880
45. Connaughton E.P., Naicker S., Hanley S.A., et al. Phenotypic and functional heterogeneity of human intermediate monocytes

- based on HLA-DR expression // *Immunol Cell Biol.* 2018. Vol. 5. P. 45. doi: 10.1111/imcb.12032
46. Narasimhan P.B., Marcovecchio P., Hamers A.A.J., Hedrick C.C. Nonclassical monocytes in health and disease // *Annu Rev Immunol.* 2019. Vol. 37. P. 439–456. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053119
 47. Marcovecchio P.M., Zhu Y.P., Hanna R.N., et al. Frontline science: Kindlin-3 is essential for patrolling and phagocytosis functions of nonclassical monocytes during metastatic cancer surveillance // *J Leukoc Biol.* 2020. Vol. 107, N 6. P. 883–892. doi: 10.1002/JLB.4HI0420-098R
 48. Radzyukevich Y.V., Kosyakova N.I., Prokhorenko I.R. Participation of monocyte subpopulations in progression of experimental endotoxemia (EE) and systemic inflammation // *J Immunol Res.* 2021. Vol. 2021. P. 1762584. doi: 10.1155/2021/1762584
 49. Cormican S., Griffin M.D. Human monocyte subset distinctions and function: insights from gene expression analysis // *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 1070. doi: 10.3389/fimmu.2020.01070
 50. Kapellos T.S., Bonaguro L., Gemünd I., et al. Human monocyte subsets and phenotypes in major chronic inflammatory diseases // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 2035. doi: 10.3389/fimmu.2019.02035
 51. Lehman N., Kowalska W., Zarobkiewicz M., et al. Pro- vs. Anti-inflammatory features of monocyte subsets in glioma patients // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, N 3. P. 1879. doi: 10.3390/ijms24031879
 52. Калашникова А.А., Ворошилова Т.М., Чиненова Л.В., и др. Субпопуляции моноцитов у здоровых лиц и у пациентов с сепсисом // *Медицинская иммунология.* 2018. Т. 20, № 6. С. 815–824. EDN: Y00ZML doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-815-824
 53. Sampath P., Moideen K., Ranganathan U.D., Bethunai R. Monocyte subsets: phenotypes and function in tuberculosis infection // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1726. doi: 10.3389/fimmu.2018.01726
 54. Rambaran S., Maseko T.G., Lewis L., et al. Blood monocyte and dendritic cell profiles among people living with HIV with *Mycobacterium tuberculosis* co-infection // *BMC Immunol.* 2023. Vol. 24, N 1. P. 21. doi: 10.1186/s12865-023-00558-z
 55. Zhang M.L., Jiang Y.F., Wang X.R., et al. Different phenotypes of monocytes in patients with new-onset mild acute pancreatitis // *World J Gastroenterol.* 2017. Vol. 23, N 8. P. 1477–1488. doi: 10.3748/wjg.v23.i8.1477
 56. Zheng J., Fan J., Huang C., et al. Dynamic detection of monocyte subsets in peripheral blood of patients with acute hypertriglyceridemic pancreatitis // *Gastroenterol Res Pract.* 2019. Vol. 2019. P. 5705782. doi: 10.1155/2019/5705782
 57. Zhang M., Ding L., Wang X., et al. Circulating CD14⁺CD163⁺CD115⁺ M2 monocytes are associated with the severity of new onset severe acute pancreatitis in Chinese patients // *Int Immunopharmacol.* 2018. Vol. 57. P. 181–189. doi: 10.1016/j.intimp.2018.02.018
 58. Grainger J.R., Wohlfert E.A., Fuss I.J., et al. Inflammatory monocytes regulate pathologic responses to commensals during acute gastrointestinal infection // *Nat Med.* 2013. Vol. 19, N 6. P. 713–721. doi: 10.1038/nm.3189
 59. Yang J., Qiao M., Li Y., et al. Expansion of a population of large monocytes (atypical monocytes) in peripheral blood of patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases // *Mediators Inflamm.* 2018. Vol. 2018. P. 9031452. doi: 10.1155/2018/9031452
 60. Gudenschwager Basso E.K., Ju J., Soliman E., et al. Immunoregulatory and neutrophil-like monocyte subsets with distinct single-cell transcriptomic signatures emerge following brain injury // *J Neuroinflammation.* 2024. Vol. 21, N 1. P. 41. doi: 10.1186/s12974-024-03032-8
 61. Ikeda N., Kubota H., Suzuki R., et al. The early neutrophil-committed progenitors aberrantly differentiate into immunoregulatory monocytes during emergency myelopoiesis // *Cell Rep.* 2023. Vol. 42, N 3. P. 112165. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112165
 62. Wiencke J.K., Nissen E., Koestler D.C., et al. Enrichment of a neutrophil-like monocyte transcriptional state in glioblastoma myeloid suppressor cells // *Res Sq [Preprint].* 2023:rs.3.rs-3793353. doi: 10.21203/rs.3.rs-3793353/v1
 63. Brown B., Ojha V., Fricke I., et al. Innate and adaptive immunity during SARS-CoV-2 infection: biomolecular cellular markers and mechanisms // *Vaccines (Basel).* 2023. Vol. 11, N 2. P. 408. doi: 10.3390/vaccines11020408
 64. Kudryavtsev I., Rubinstein A., Golovkin A., et al. Dysregulated immune responses in SARS-CoV-2-infected patients: a comprehensive overview // *Viruses.* 2022. Vol. 14, N 5. P. 1082. doi: 10.3390/v14051082
 65. Zhang D., Guo R., Lei L., et al. Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes // *J Leukoc Biol.* 2021. Vol. 109, N 1. P. 13–22. doi: 10.1002/JLB.4HI0720-470R
 66. Zhou Z., Ren L., Zhang L., et al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients // *Cell Host Microbe.* 2020. Vol. 27, N 6. P. 883–890.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.017
 67. Mann E.R., Menon M., Knight S.B., et al. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19 // *Sci Immunol.* 2020. Vol. 5, N 51. P. eabd6197. doi: 10.1126/sciimmunol.abd6197
 68. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N., et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure // *Cell Host Microbe.* 2020. Vol. 27, N 6. P. 992–1000.e3. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009
 69. Kuri-Cervantes L., Pampena M.B., Meng W., et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19 // *Sci Immunol.* 2020. Vol. 5, N 49. P. eabd7114. doi: 10.1126/sciimmunol.abd7114
 70. Arunachalam P.S., Wimmers F., Mok C.K.P., et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans // *Science.* 2020. Vol. 369, N 6508. P. 1210–1220. doi: 10.1126/science.abc6261
 71. Guo C., Li B., Ma H., et al. Single-cell analysis of two severe COVID-19 patients reveals a monocyte-associated and tocilizumab-responding cytokine storm // *Nat Commun.* 2020. Vol. 11, N 1. P. 3924. doi: 10.1038/s41467-020-17834-w
 72. Williams M., Mildner A., Yona S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes // *Immunity.* 2018. Vol. 49, N 4. P. 595–613. doi: 10.1016/j.immuni.2018.10.005
 73. Laing A.G., Lorenc A., Del Molino Del Barrio I., et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis // *Nat Med.* 2020. Vol. 26, N 10. P. 1623–1635. doi: 10.1038/s41591-020-1038-6
 74. Wilk A.J., Rustagi A., Zhao N.Q., et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19 // *Nat Med.* 2020. Vol. 26, N 7. P. 1070–1076. doi: 10.1038/s41591-020-0944-y

75. Silvin A., Chapuis N., Dunsmore G., et al. Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19 // *Cell*. 2020. Vol. 182, N 6. P. 1401–1418.e18. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.002
76. Chilunda V., Martinez-Aguado P., Xia L.C., et al. Transcriptional changes in CD16⁺ monocytes may contribute to the pathogenesis of COVID-19 // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. P. 665773. doi: 10.3389/fimmu.2021.665773
77. Schulte-Schrepping J., Reusch N., Paclik D., et al. Suppressive myeloid cells are a hallmark of severe COVID-19 // *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.06.03.20119818
78. Gómez-Rial J., Currás-Tuala M.J., Rivero-Calle I., et al. Increased serum levels of sCD14 and sCD163 indicate a preponderant role for monocytes in COVID-19 immunopathology // *Front Immunol*. 2020. Vol. 11. P. 560381. doi: 10.3389/fimmu.2020.560381
79. Monneret G., Lepape A., Voirin N., et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock // *Intensive Care Med*. 2006. Vol. 32. P. 1175–1183. doi: 10.1007/s00134-006-0204-8
80. Bronte V., Brandau S., Chen S.H., et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards // *Nat Commun*. 2016. Vol. 7, N 1. P. 12150. doi: 10.1038/ncomms12150
81. Xu G., Qi F., Li H., et al. The differential immune responses to COVID-19 in peripheral and lung revealed by single-cell RNA sequencing // *Cell Discov*. 2020. Vol. 6, N 1. P. 73. doi: 10.1038/s41421-020-00225-2
82. Hopkins F.R., Govender M., Svanberg C., et al. Major alterations to monocyte and dendritic cell subsets lasting more than 6 months after hospitalization for COVID-19 // *Front Immunol*. 2023. Vol. 13. P. 1082912. doi: 10.3389/fimmu.2022.1082912
83. Ohno Y., Kitamura H., Takahashi N., et al. IL-6 down-regulates HLA class II expression and IL-12 production of human dendritic cells to impair activation of antigen-specific CD4⁺ T cells // *Cancer Immunol Immunother*. 2016. Vol. 65. P. 193–204. doi: 10.1007/s00262-015-1791-4
84. Ивашкин В.Т., Чуланов В.П., Мамонова Н.А., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023. Т. 33, № 1. С. 84–124. EDN: IUKGIX doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-1-84-124
85. Tsukanov V.V., Savchenko A.A., Cherepnin M.A., et al. Association of blood NK cell phenotype with the severity of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis c with genotype 1 or 3 // *Diagnostics*. 2024. Vol. 14, N 5. P. 472. doi: 10.3390/diagnostics14050472
86. Lee M.H., Chen Y.T., Huang Y.H., et al. Chronic viral hepatitis B and c outweigh MASLD in the associated risk of cirrhosis and HCC // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024. Vol. 22, N 6. P. 1275–1285.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2024.01.045
87. Schlaak J.F. Current therapy of chronic viral hepatitis B, C and D // *J Pers Med*. 2023. Vol. 13, N 6. P. 964. doi: 10.3390/jpm13060964
88. Chen C., Cai H., Shen J., et al. Exploration of a hypoxia-immune-related microenvironment gene signature and prediction model for hepatitis C-induced early-stage fibrosis // *J Transl Med*. 2024. Vol. 22, N 1. P. 116. doi: 10.1186/s12967-024-04912-6
89. Ferrasi A.C., Lima S.V.G., Galvani A.F., et al. Metabolomics in chronic hepatitis C: Decoding fibrosis grading and underlying pathways // *World J Hepatol*. 2023. Vol. 15, N 11. P. 1237–1249. doi: 10.4254/wjh.v15.i11.1237
90. Sellau J., Puengel T., Hoenow S., et al. Monocyte dysregulation: consequences for hepatic infections // *Semin Immunopathol*. 2021. Vol. 43, N 4. P. 493–506. doi: 10.1007/s00281-021-00852-1
91. Song H., Tan G., Yang Y., et al. Hepatitis B virus-induced imbalance of inflammatory and antiviral signaling by differential phosphorylation of STAT1 in human monocytes // *J Immunol*. 2019. Vol. 202, N 8. P. 2266–2275. doi: 10.4049/jimmunol.1800848
92. Geng A., Flint E., Bernsmeier C. Plasticity of monocytes and macrophages in cirrhosis of the liver // *Front Netw Physiol*. 2022. Vol. 2. P. 937739. doi: 10.3389/fnetp.2022.937739
93. Tan-Garcia A., Lai F., Sheng Yeong J.P., et al. Liver fibrosis and CD206⁺ macrophage accumulation are suppressed by anti-GM-CSF therapy // *JHEP Rep*. 2019. Vol. 2, N 1. P. 100062. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.11.006
94. Riad N.M., AbdEl Ghaffar H.A., Mansour R.R., et al. Clinical significance of evaluation of monocytic receptors in patients with hepatitis c virus infection // *Viral Immunol*. 2023. Vol. 36, N 7. P. 475–483. doi: 10.1089/vim.2022.0180
95. Ali F., Hammad R., Kotb F.M., et al. Flow cytometry assessment of monocyte subsets alteration in hepatocellular carcinoma post hepatitis C virus infection // *Egypt J Immunol*. 2022. Vol. 29, N 4. P. 33–45.
96. Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Меледина И.В., и др. Субпопуляции циркулирующих моноцитов как потенциальные биомаркеры тяжести заболевания у больных вирусным циррозом печени // *Инфекция и иммунитет*. 2022. Т. 12, № 3. С. 475–485. EDN: EPFQUA doi: 10.15789/2220-7619-CMS-1810
97. Hernández-Sarmiento L.J., Valdés-López J.F., Urcuqui-Inchima S. American-Asian- and African lineages of Zika virus induce differential pro-inflammatory and Interleukin 27-dependent antiviral responses in human monocytes // *Virus Res*. 2023. Vol. 325. P. 199040. doi: 10.1016/j.virusres.2023.199040
98. Michlmayr D., Andrade P., Gonzalez K., et al. CD14⁺CD16⁺ monocytes are the main target of Zika virus infection in peripheral blood mononuclear cells in a paediatric study in Nicaragua // *Nat Microbiol*. 2017. Vol. 2, N 11. P. 1462–1470. doi: 10.1038/s41564-017-0035-0
99. Serman T.M., Gack M.U. Evasion of innate and intrinsic antiviral pathways by the Zika virus // *Viruses*. 2019. Vol. 11, N 10. P. 970. doi: 10.3390/v11100970
100. Савченко А.А., Мартынова Г.П., Иккес Л.А., и др. Изменение субпопуляционного состава и фагоцитарной активности моноцитов у детей с инфекционным мононуклеозом при воздействии GM-CSF *in vitro* // *Инфекция и иммунитет*. 2023. Т. 13, № 3. С. 446–456. EDN: OITDKO doi: 10.15789/2220-7619-CII-4666
101. Jog N.R., Chakravarty E.F., Guthridge J.M., James J.A. Epstein barr virus interleukin 10 suppresses anti-inflammatory phenotype in human monocytes // *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 2198. doi: 10.3389/fimmu.2018.02198
102. Xu X., Zhu N., Zheng J., et al. EBV abortive lytic cycle promotes nasopharyngeal carcinoma progression through recruiting monocytes and regulating their directed differentiation // *PLoS Pathog*. 2024. Vol. 20, N 1. P. e1011934. doi: 10.1371/journal.ppat.1011934

103. Chen M., Yu S., Gao Y., et al. TRAF6-TAK1-IKK β pathway mediates TLR2 agonists activating "one-step" NLRP3 inflammasome in human monocytes // *Cytokine*. 2023. Vol. 169. P. 156302. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156302
104. Dimitrov E., Halacheva K., Minkov G., et al. Prediction of outcome using CD14⁺⁺CD16⁻, CD14⁺⁺CD16⁺ and CD14⁺CD16⁺⁺ monocyte subpopulations in patients with complicated intra-abdominal infections // *Med Microbiol Immunol*. 2023. Vol. 212, N 5. P. 381–390. doi: 10.1007/s00430-023-00779-4
105. Lauvau G., Loke P., Hohl T.M. Monocyte-mediated defense against bacteria, fungi, and parasites // *Semin Immunol*. 2015. Vol. 27, N 6. P. 397–409. doi: 10.1016/j.smim.2016.03.014
106. Cloots R.H., Sankaranarayanan S., de Theije C.C., et al. Ablation of Arg1 in hematopoietic cells improves respiratory function of lung parenchyma, but not that of larger airways or inflammation in asthmatic mice // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013. Vol. 305, N 5. P. L364–L376. doi: 10.1152/ajplung.00341.2012
107. Hoenow S., Yan K., Noll J., et al. The properties of proinflammatory Ly6Chi monocytes are differentially shaped by parasitic and bacterial liver infections // *Cells*. 2022. Vol. 11, N 16. P. 2539. doi: 10.3390/cells11162539
108. Andrade-Oliveira V., Foresto-Neto O., Watanabe I.K.M., et al. Inflammation in renal diseases: new and old players // *Front Pharmacol*. 2019. Vol. 10. P. 1192. doi: 10.3389/fphar.2019.01192
109. Biram A., Liu J., Hezroni H., et al. Bacterial infection disrupts established germinal center reactions through monocyte recruitment and impaired metabolic adaptation // *Immunity*. 2022. Vol. 55, N 3. P. 442–458.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2022.01.013
110. Park M.Y., Kim H.S., Jeong Y.S., et al. Novel Sca-1⁺ macrophages modulate the pathogenic progress of endotoxemia // *Biochem Biophys Res Commun*. 2020. Vol. 533, N 1. P. 83–89. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.08.118
111. Popescu M., Cabrera-Martinez B., Winslow G.M. TNF- α contributes to lymphoid tissue disorganization and germinal center B Cell suppression during intracellular bacterial infection // *J Immunol*. 2019. Vol. 203, N 9. P. 2415–2424. doi: 10.4049/jimmunol.1900484
112. Wang G., Zhao H., Zheng B., et al. TLR2 promotes monocyte/macrophage recruitment into the liver and microabscess formation to limit the spread of *Listeria monocytogenes* // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 1388. doi: 10.3389/fimmu.2019.01388
113. McLaughlin P.A., Bettke J.A., Tam J.W., et al. Inflammatory monocytes provide a niche for *Salmonella* expansion in the lumen of the inflamed intestine // *PLoS Pathog*. 2019. Vol. 15, N 7. P. e1007847. doi: 10.1371/journal.ppat.1007847
114. Shima Y., Masuda T., Miwa N., et al. Monocytes predict prognosis and successful treatment in older patients with miliary tuberculosis // *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2024. Vol. 35. P. 100437. doi: 10.1016/j.jctube.2024.100437
115. Luo M., Zou X., Zeng Q., et al. Monocyte at diagnosis as a prognosis biomarker in tuberculosis patients with anemia // *Front Med (Lausanne)*. 2023. Vol. 10. P. 1141949. doi: 10.3389/fmed.2023.1141949
116. Wang W., Wang L.F., Liu Y.Y., et al. Value of the ratio of monocytes to lymphocytes for monitoring tuberculosis therapy // *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2019. Vol. 2019. P. 3270393. doi: 10.1155/2019/3270393
117. Rao Muvva J., Parasa V.R., Lerm M., et al. Polarization of human monocyte-derived cells with vitamin D promotes control of *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Front Immunol*. 2020. Vol. 10. P. 3157. doi: 10.3389/fimmu.2019.03157
118. Venet F., Demaret J., Gossez M., Monneret G. Myeloid cells in sepsis-acquired immunodeficiency // *Ann N Y Acad Sci*. 2021. Vol. 1499, N 1. P. 3–17. doi: 10.1111/nyas.14333
119. Passos S., Carvalho L.P., Costa R.S., Campos T.M. Intermediate monocytes contribute to pathologic immune response in *Leishmania braziliensis* infections // *J Infect Dis*. 2015;211(2):274–282. doi: 10.1093/infdis/jiu439
120. Fingerle G., Pforte A., Passlick B., Blumenstein M. The novel subset of CD14⁺/CD16⁺ blood monocytes is expanded in sepsis patients // *Blood*. 1993. Vol. 82, N 10. P. 3170–3176. doi: 10.1182/blood.V82.10.3170.3170
121. Herra C.M., Keane C.T., Whelan A. Increased expression of Fc γ receptors on neutrophils and monocytes may reflect ongoing bacterial infection // *J Med Microbiol*. 1996. Vol. 44. P. 135–140. doi: 10.1099/00222615-44-2-135
122. Nockher W.A., Scherberich J.E. Expanded CD14⁺CD16⁺ monocyte subpopulation in patients with acute and chronic infections undergoing hemodialysis // *Infect Immun*. 1998. Vol. 66. P. 2782–2790. doi: 10.1128/iai.66.6.2782-2790.1998
123. Liepelt A., Hohlstein P., Gussen H., Differential gene expression in circulating CD14⁺ monocytes indicates the prognosis of critically ill patients with sepsis // *J Clin Med*. 2020. Vol. 9, N 1. P. 127. doi: 10.3390/jcm9010127
124. Mukherjee R., Kanti Barman P., Kumar Thatoi P., Tripathy R. Non-Classical monocytes display inflammatory features: Validation in sepsis and systemic lupus erythematosus // *Sci Rep*. 2015. Vol. 5. P. 13886. doi: 10.1038/srep13886
125. Chung H., Lee J.H., Jo YH., et al. Circulating monocyte counts and its impact on outcomes in patients with severe sepsis including septic shock // *Shock*. 2019. Vol. 51, N 4. P. 423–429. doi: 10.1097/SHK.0000000000001193
126. Ferreira da Mota N.V., Brunialti M.K., Santos S.S. Immunophenotyping of monocytes during human sepsis shows impairment in antigen presentation // *Shock*. 2018. Vol. 50, N 3. P. 293–300. doi: 10.1097/SHK.0000000000001078
127. Skrzeczynska J., Kobylarz K., Hartwich Z., Zembala M. CD14⁺CD16⁺ monocytes in the course of sepsis in neonates and small children: monitoring and functional studies // *Scand J Immunol*. 2002. Vol. 55. P. 629–638. doi: 10.1046/j.1365-3083.2002.01092.x
128. Hortová-Kohoutková M., Lázníčková P., Bendíčková K., et al. Differences in monocyte subsets are associated with short-term survival in patients with septic shock // *J Cell Mol Med*. 2020. Vol. 24, N 21. P. 12504–1251. doi: 10.1111/jcmm.15791
129. Лазанович В.А., Маркелова Е.В., Смирнов Г.А., Павлов В.А. TOLL-рецепторы на моноцитах и их клиническая значимость у пациентов с сепсисом // *Российский иммунологический журнал*. 2014. Т. 8, № 3(17). С. 825–828. EDN: TFFUCD
130. Лазанович В.А., Маркелова Е.В., Караулов А.В. Клиническая значимость экспрессии TLR2, TLR4 на клетках миелоидного ряда и сывороточного уровня цитокинов у пациентов с сепсисом // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2015. № 2. С. 71–76. EDN: VAOEDR doi: 10.14427/jipai.2015.2.71

131. Greco M., Mazzei A., Palumbo C., et al. Flow cytometric analysis of monocytes polarization and reprogramming from inflammatory to immunosuppressive phase during sepsis // *EJIFCC*. 2019. Vol. 30, N 4. P. 371–384.
132. Ziegler-Heitbrock L. The CD14⁺CD16⁺ blood monocytes: their role in infection and inflammation // *J Leukoc Biol*. 2007. Vol. 81, N 3. P. 584–592. doi: 10.1189/jlb.0806510
133. Belge K.U., Dayyani F., Horelt A., Siedlar M. The proinflammatory CD14⁺CD16⁺DR⁺⁺ monocytes are a major source of TNF // *J Immunol*. 2002. Vol. 168. P. 3536–3542. doi: 10.4049/jimmunol.168.7.3536
134. Mizuno K., Toma T., Tsukiji H., et al. Selective expansion of CD16^{high}CCR2⁻ subpopulation of circulating monocytes with preferential production of haem oxygenase (HO)-1 in response to acute inflammation // *Clin Exp Immunol*. 2005. Vol. 142. P. 461–470. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02932.x
135. Kamińska J., Lisowska A., Koper-Lenkiewicz O.M., Mikłasz P. Differences in monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates in acute myocardial infarction-preliminary results // *Am J Med Sci*. 2019. Vol. 357, N 5. P. 421–434. doi: 10.1016/j.amjms.2019.02.010
1. Kasparov EhV, Savchenko AA, Kudlai DA, et al. *Clinical immunology. Rehabilitation of the immune system*. Krasnoyarsk: Versona; 2022. 196 p.
2. Gren ST, Grip O. Role of monocytes and intestinal macrophages in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):1992–1998. doi: 10.1097/MIB.0000000000000824
3. Wallis ZK, Williams KC. Monocytes in HIV and SIV infection and aging: implications for inflamm-aging and accelerated aging. *Viruses*. 2022;14(2):409. doi: 10.3390/v14020409
4. Cumakova SP, Urazova OI, Denisenko OA, et al. Cytokines in the mechanisms of regulation of monocytopoiesis in ischemic heart disease. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2022;67(4):511–524. EDN: FDACYA doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-511-524
5. Ożańska A, Szymczak D, Rybka J. Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease. *Scand J Immunol*. 2020;92(1):e12883. doi: 10.1111/sji.12883
6. Liu S, Szatmary P, Lin JW, et al. Circulating monocytes in acute pancreatitis. *Front Immunol*. 2022;13:1062849. doi: 10.3389/fimmu.2022.1062849
7. Orozco SL, Canny SP, Hamerman JA. Signals governing monocyte differentiation during inflammation. *Curr Opin Immunol*. 2021;73:16–24. doi: 10.1016/j.coi.2021.07.007
8. Bettke JA, Tam JW, Montoya V, et al. Inflammatory monocytes promote granuloma-mediated control of persistent salmonella infection. *Infect Immun*. 2022;90(4):e0007022. doi: 10.1128/iai.00070-22
9. Xiong H, Pamer EG. Monocytes and infection: modulator, messenger and effector. *Immunobiology*. 2015;220(2):210–214. doi: 10.1016/j.imbio.2014.08.007
10. Samstein M, Schreiber HA, Leiner IM, et al. Essential yet limited role for CCR2⁺ inflammatory monocytes during *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cell priming. *Elife*. 2013;2:e01086. doi: 10.7554/eLife.01086
11. Zhang Y, Khairallah C, Sheridan BS, et al. CCR2⁺ inflammatory monocytes are recruited to *Yersinia pseudotuberculosis* pyogranulomas and dictate adaptive responses at the expense of innate immunity during oral infection. *Infect Immun*. 2018;86(3):e00782–17. doi: 10.1128/IAI.00782-17
12. Auger JP, Rivest S, Benoit-Biancamano MO, et al. Inflammatory monocytes and neutrophils regulate *Streptococcus suis*-induced systemic inflammation and disease but are not critical for the development of central nervous system disease in a mouse model of infection. *Infect Immun*. 2020;88(3):e00787–19. doi: 10.1128/IAI.00787-19
13. Montañó DE, Hartung S, Wich M, et al. The TLR-NF-κB axis contributes to the monocytic inflammatory response against a virulent strain of *Lichtheimia corymbifera*, a causative agent of invasive mucormycosis. *Front Immunol*. 2022;13:882921. doi: 10.3389/fimmu.2022.882921
14. Sabbatinelli J, Matachione G, Giuliani A, et al. Circulating biomarkers of inflammaging as potential predictors of COVID-19 severe outcomes. *Mech Ageing Dev*. 2022;204:111667. doi: 10.1016/j.mad.2022.111667
15. Passlick B, Flieger D, Ziegler-Heitbrock HW. Identification and characterization of a novel monocyte subpopulation in human peripheral blood. *Blood*. 1989;74(7):2527–2534. doi: 10.1182/blood.V74.7.2527.2527
16. Ziegler-Heitbrock HW, Passlick B, Flieger D. The monoclonal antimonocyte antibody My4 stains B lymphocytes and two distinct monocyte subsets in human peripheral blood. *Hybridoma*. 1988;7(6):521–527. doi: 10.1089/hyb.1988.7.521
17. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, et al. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science*. 1990;249(4975):1431–1433. doi: 10.1126/science.1698311
18. Li L, Cai W, Guo P, et al. Characteristics and clinical significance of plasma IL-18, sCD14, and sCD163 levels in patients with HIV-1 infection. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28223. doi: 10.1002/jmv.28223
19. Maddaloni C, De Rose DU, Santisi A, et al. The emerging role of presepsin (P-SEP) in the diagnosis of sepsis in the critically ill infant: a literature review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12154. doi: 10.3390/ijms222212154
20. Hsieh WT, Hsu MH, Lin WJ, et al. Ergosta-7, 9 (11), 22-trien-3β-ol Interferes with LPS docking to LBP, CD14, and TLR4/MD-2 Co-receptors to attenuate the NF-κB inflammatory pathway *in vitro* and drosophila. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6511. doi: 10.3390/ijms22126511
21. Gonzalez JC, Chakraborty S, Thulin NK, Wang TT. Heterogeneity in IgG-CD16 signaling in infectious disease outcomes. *Immunol Rev*. 2022;309(1):64–74. doi: 10.1111/imr.13109
22. Fall AKDJ, Dechavanne C, Sabbagh A, et al. Combined polymorphisms involving the IgG heavy chain and Fc gamma receptors among Fulani and non-Fulani in Benin: implications for the natural protection of young Fulani against *Plasmodium falciparum* malaria infections. *Infect Genet Evol*. 2023;112:105461. doi: 10.1016/j.meegid.2023.105461
23. Nasr A, Aljada A, Hamid O, et al. Significant differences in *FcγRIIIa*, *FcγRIIIa* and *FcγRIIIb* genes polymorphism and anti-malarial IgG subclass pattern are associated with severe *Plasmodium falciparum* malaria in Saudi children. *Malar J*. 2021;20(1):376. doi: 10.1186/s12936-021-03901-0
24. Shimizu Y, Kohyama M, Yorifuji H, et al. FcγRIIIA-mediated activation of NK cells by IgG heavy chain complexed with

- MHC class II molecules. *Int Immunol.* 2019;31(5):303–314. doi: 10.1093/intimm/dxz010
25. Treffers LW, van Houdt M, Bruggeman CW, et al. FcγRIIIb restricts antibody-dependent destruction of cancer cells by human neutrophils. *Front Immunol.* 2019;(9):3124. doi: 10.3389/fimmu.2018.03124
 26. Hellman L. Phenotypic and functional heterogeneity of monocytes and macrophages. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14525. doi: 10.3390/ijms241914525
 27. Williams H, Mack C, Baraz R, et al. Monocyte differentiation and heterogeneity: inter-subset and interindividual differences. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10):8757. doi: 10.3390/ijms24108757
 28. Buscher K, Marcovecchio P, Hedrick CC, Ley K. Patrolling mechanics of non-classical monocytes in vascular inflammation. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4:80. doi: 10.3389/fcvm.2017.00080
 29. Gabriel H, Urhausen A, Brechtel L, et al. Alterations of regular and mature monocytes are distinct, and dependent of intensity and duration of exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1994;69(2):179–181. doi: 10.1007/BF00609414
 30. Slavick A, Furer V, Polachek A, et al. Circulating and synovial monocytes in arthritis and *ex-vivo* model to evaluate therapeutic modulation of synovial monocytes. *Immunol Invest.* 2023;52(7):832–855. doi: 10.1080/08820139.2023.2247438
 31. Tamene W, Marconi VC, Abebe M, et al. Differential expression of chemokine receptors on monocytes in TB and HIV S. *Heliyon.* 2023;9(6):e17202. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17202
 32. Bianconi V, Sahebkar A, Atkin SL, Pirro M. The regulation and importance of monocyte chemoattractant protein-1. *Curr Opin Hematol.* 2018;25(1):44–51. doi: 10.1097/MOH.0000000000000389
 33. Patysheva MR, Stakheeva MN, Larionova IV, et al. Monocytes and cancer: promising role as a diagnostic marker and application in therapy. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019;18(1):60–75. EDN: ARRYLN doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-60-75
 34. Jarosova R, Ondrackova P, Leva L, et al. Cytokine expression by CD163⁺ monocytes in healthy and *Actinobacillus pleuropneumoniae*-infected pigs. *Res Vet Sci.* 2022;152:1–9. doi: 10.1016/j.rvsc.2022.07.015
 35. Lee JG, Jaeger KE, Seki Y, et al. Human CD36hi monocytes induce Foxp3⁺ CD25⁺ T cells with regulatory functions from CD4 and CD8 subsets. *Immunology.* 2021;163(3):293–309. doi: 10.1111/imm.13316
 36. Qu PF, Li R, Xu C, et al. A clinical pilot study to evaluate CD64 expression on blood monocytes as an indicator of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(17):e99. doi: 10.2106/JBJS.20.00057
 37. Lekka K, Marangos M, Roupas N, et al. Evaluation of the activity of neutrophils and monocytes in diabetic patients with sepsis, can surface antigens HLA-DR and CD64 be useful as prognostic factors? *J Clin Med Res.* 2020;12(3):157–164. doi: 10.14740/jocmr4068
 38. Savchenko AA, Borisov AG, Modestov AA, et al. Monocytes subpopulations and chemiluminescent activity in patients with renal cell carcinoma. *Medical immunology.* 2015;17(2):141–150. EDN: TORDFB doi: 10.15789/1563-0625-2015-2-141-150
 39. Novais FO, Nguyen BT, Beiting DP, et al. Human classical monocytes control the intracellular stage of *Leishmania braziliensis* by reactive oxygen species. *J Infect Dis.* 2014;209(8):1288–1296. doi: 10.1093/infdis/jiu013
 40. Zawada AM, Rogacev KS, Rotter B, et al. SuperSAGE evidence for CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes as a third monocyte subset. *Blood.* 2011;118(12):e50–e61. doi: 10.1182/blood-2011-01-326827
 41. Cros J, Cagnard N, Woollard K, et al. Human CD14dim monocytes patrol and sense nucleic acids and viruses via TLR7 and TLR8 receptors. *Immunity.* 2010;33(3):375–386. doi: 10.1016/j.immuni.2010.08.012
 42. Urbán-Solano A, Flores-Gonzalez J, Cruz-Lagunas A, et al. High levels of PF4, VEGF-A, and classical monocytes correlate with the platelets count and inflammation during active tuberculosis. *Front Immunol.* 2022;13:1016472. doi: 10.3389/fimmu.2022.1016472
 43. Lira-Junior R, Holmström SB, Clark R, et al. S100A12 expression is modulated during monocyte differentiation and reflects periodontitis severity. *Front Immunol.* 2020;11:86. doi: 10.3389/fimmu.2020.00086
 44. Gaur P, Myles A, Misra R, Aggarwal A. Intermediate monocytes are increased in enthesitis-related arthritis, a category of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2017;187(2):234–241. doi: 10.1111/cei.12880
 45. Connaughton EP, Naicker S, Hanley SA, et al. Phenotypic and functional heterogeneity of human intermediate monocytes based on HLA-DR expression. *Immunol Cell Biol.* 2018;5:45. doi: 10.1111/imcb.12032
 46. Narasimhan PB, Marcovecchio P, Hamers AAJ, Hedrick CC. Non-classical monocytes in health and disease. *Annu Rev Immunol.* 2019;37:439–456. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053119
 47. Marcovecchio PM, Zhu YP, Hanna RN, et al. Frontline science: Kindlin-3 is essential for patrolling and phagocytosis functions of nonclassical monocytes during metastatic cancer surveillance. *J Leukoc Biol.* 2020;107(6):883–892. doi: 10.1002/JLB.4HI0420-098R
 48. Radzyukevich YV, Kosyakova NI, Prokhorenko IR. Participation of monocyte subpopulations in progression of experimental endotoxemia (EE) and systemic inflammation. *J Immunol Res.* 2021;2021:1762584. doi: 10.1155/2021/1762584
 49. Cormican S, Griffin MD. Human monocyte subset distinctions and function: insights from gene expression analysis. *Front Immunol.* 2020;11:1070. doi: 10.3389/fimmu.2020.01070
 50. Kapellos TS, Bonaguro L, Gemünd I, et al. Human monocyte subsets and phenotypes in major chronic inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2035. doi: 10.3389/fimmu.2019.02035
 51. Lehman N, Kowalska W, Zarobkiewicz M, et al. Pro- vs. Anti-inflammatory features of monocyte subsets in glioma patients. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):1879. doi: 10.3390/ijms24031879
 52. Kalashnikova AA, Voroshilova TM, Chinenova LV, et al. Monocyte subsets in healthy adults and sepsis patients. *Medical immunology.* 2018;20(6):815–824. EDN: Y00ZML doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-815-824
 53. Sampath P, Moideen K, Ranganathan UD, Bethunaickan R. Monocyte subsets: phenotypes and function in tuberculosis infection. *Front Immunol.* 2018;9:1726. doi: 10.3389/fimmu.2018.01726
 54. Rambaran S, Maseko TG, Lewis L, et al. Blood monocyte and dendritic cell profiles among people living with HIV with *Mycobacterium tuberculosis* co-infection. *BMC Immunol.* 2023;24(1):21. doi: 10.1186/s12865-023-00558-z
 55. Zhang ML, Jiang YF, Wang XR, et al. Different phenotypes of monocytes in patients with new-onset mild acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(8):1477–1488. doi: 10.3748/wjg.v23.i8.1477

56. Zheng J, Fan J, Huang C, et al. Dynamic detection of monocyte subsets in peripheral blood of patients with acute hypertriglyceridemic pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;2019:5705782. doi: 10.1155/2019/5705782
57. Zhang M, Ding L, Wang X, et al. Circulating CD14⁺CD163⁺CD115⁺ M2 monocytes are associated with the severity of new onset severe acute pancreatitis in Chinese patients. *Int Immunopharmacol.* 2018;57:181–189. doi: 10.1016/j.intimp.2018.02.018
58. Grainger JR, Wohlfert EA, Fuss IJ, et al. Inflammatory monocytes regulate pathologic responses to commensals during acute gastrointestinal infection. *Nat Med.* 2013;19(6):713–721. doi: 10.1038/nm.3189
59. Yang J, Qiao M, Li Y, et al. Expansion of a population of large monocytes (atypical monocytes) in peripheral blood of patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:9031452. doi: 10.1155/2018/9031452
60. Gudenschwager Basso EK, Ju J, Soliman E, et al. Immunoregulatory and neutrophil-like monocyte subsets with distinct single-cell transcriptomic signatures emerge following brain injury. *J Neuroinflammation.* 2024;21(1):41. doi: 10.1186/s12974-024-03032-8
61. Ikeda N, Kubota H, Suzuki R, et al. The early neutrophil-committed progenitors aberrantly differentiate into immunoregulatory monocytes during emergency myelopoiesis. *Cell Rep.* 2023;42(3):112165. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112165
62. Wiencke JK, Nissen E, Koestler DC, et al. Enrichment of a neutrophil-like monocyte transcriptional state in glioblastoma myeloid suppressor cells. // *Res Sq* [Preprint]. 2023:rs.3.rs-3793353. doi: 10.21203/rs.3.rs-3793353/v1
63. Brown B, Ojha V, Fricke I, et al. Innate and adaptive immunity during SARS-CoV-2 infection: biomolecular cellular markers and mechanisms. *Vaccines (Basel).* 2023;11(2):408. doi: 10.3390/vaccines11020408
64. Kudryavtsev I, Rubinstein A, Golovkin A, et al. Dysregulated immune responses in SARS-CoV-2-infected patients: a comprehensive overview. *Viruses.* 2022;5(5):1082. doi: 10.3390/v14051082
65. Zhang D, Guo R, Lei L, et al. Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *J Leukoc Biol.* 2021;109(1):13–22. doi: 10.1002/JLB.4H10720-470R
66. Zhou Z, Ren L, Zhang L, et al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):883–890.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.017
67. Mann ER, Menon M, Knight SB, et al. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19. *Sci Immunol.* 2020;5(51):eabd6197. doi: 10.1126/sciimmunol.abd6197
68. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):992–1000.e3. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009
69. Kuri-Cervantes L, Pampena MB, Meng W, et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci Immunol.* 2020;5(49):eabd7114. doi: 10.1126/sciimmunol.abd7114
70. Arunachalam PS, Wimmers F, Mok CKP, et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science.* 2020;369(6508):1210–1220. doi: 10.1126/science.abc6261
71. Guo C, Li B, Ma H, et al. Single-cell analysis of two severe COVID-19 patients reveals a monocyte-associated and tocilizumab-responding cytokine storm. *Nat Commun.* 2020;11(1):3924. doi: 10.1038/s41467-020-17834-w
72. Williams M, Mildner A, Yona S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes. *Immunity.* 2018;49(4):595–613. doi: 10.1016/j.immuni.2018.10.005
73. Laing AG, Lorenc A, Del Molino Del Barrio L, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med.* 2020;26(10):1623–1635. doi: 10.1038/s41591-020-1038-6
74. Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ, et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1070–1076. doi: 10.1038/s41591-020-0944-y
75. Silvén A, Chapuis N, Dunsmore G, et al. Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19. *Cell.* 2020;182(6):1401–1418.e18. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.002
76. Chilunda V, Martinez-Aguado P, Xia LC, et al. Transcriptional changes in CD16⁺ monocytes may contribute to the pathogenesis of COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12:665773. doi: 10.3389/fimmu.2021.665773
77. Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, et al. Suppressive myeloid cells are a hallmark of severe COVID-19. *MedRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.06.03.20119818
78. Gómez-Rial J, Currás-Tuala MJ, Rivero-Calle I, et al. Increased serum levels of sCD14 and sCD163 indicate a preponderant role for monocytes in COVID-19 immunopathology. *Front Immunol.* 2020;11:560381. doi: 10.3389/fimmu.2020.560381
79. Monneret G, Lepape A, Voirin N, et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med.* 2006;32:1175–1183. doi: 10.1007/s00134-006-0204-8
80. Bronte V, Brandau S, Chen SH, et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat Commun.* 2016;7(1):12150. doi: 10.1038/ncomms12150
81. Xu G, Qi F, Li H, et al. The differential immune responses to COVID-19 in peripheral and lung revealed by single-cell RNA sequencing. *Cell Discov.* 2020;6(1):73. doi: 10.1038/s41421-020-00225-2
82. Hopkins FR, Govender M, Svanberg C, et al. Major alterations to monocyte and dendritic cell subsets lasting more than 6 months after hospitalization for COVID-19. *Front Immunol.* 2023;13:1082912. doi: 10.3389/fimmu.2022.1082912
83. Ohno Y, Kitamura H, Takahashi N, et al. IL-6 down-regulates HLA class II expression and IL-12 production of human dendritic cells to impair activation of antigen-specific CD4⁺ T cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2016;65:193–204. doi: 10.1007/s00262-015-1791-4
84. Ivashkin VT, Chulanov VP, Mamonova NA, et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, the Russian Gastroenterological Association, the National Scientific Society of Infectious Disease Specialists for the Diagnosis and Treatment of Chronic Hepatitis C. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(1):84–124. EDN: IUKGIX doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-1-84-124
85. Tsukanov VV, Savchenko AA, Cherepnin MA, et al. Association of blood NK cell phenotype with the severity of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis c with genotype 1 or 3. *Diagnostics.* 2024;14(5):472. doi: 10.3390/diagnostics14050472

86. Lee MH, Chen YT, Huang YH, et al. Chronic viral hepatitis B and c outweigh MASLD in the associated risk of cirrhosis and HCC. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(6):1275–1285e2. doi: 10.1016/j.cgh.2024.01.045
87. Schlaak JF. Current therapy of chronic viral hepatitis B, C and D. *J Pers Med*. 2023;13(6):964. doi: 10.3390/jpm13060964
88. Chen C, Cai H, Shen J, et al. Exploration of a hypoxia-immune-related microenvironment gene signature and prediction model for hepatitis C-induced early-stage fibrosis. *J Transl Med*. 2024;22(1):116. doi: 10.1186/s12967-024-04912-6
89. Ferrasi AC, Lima SVG, Galvani AF, et al. Metabolomics in chronic hepatitis C: Decoding fibrosis grading and underlying pathways. *World J Hepatol*. 2023;15(11):1237–1249. doi: 10.4254/wjh.v15.i11.1237
90. Sellau J, Puengel T, Hoenow S, et al. Monocyte dysregulation: consequences for hepatic infections. *Semin Immunopathol*. 2021;(N):493–506. doi: 10.1007/s00281-021-00852-1
91. Song H, Tan G, Yang Y, et al. Hepatitis B virus-induced imbalance of inflammatory and antiviral signaling by differential phosphorylation of STAT1 in human monocytes. *J Immunol*. 2019;202(8):2266–2275. doi: 10.4049/jimmunol.1800848
92. Geng A, Flint E, Bernsmeier C. Plasticity of monocytes and macrophages in cirrhosis of the liver. *Front Netw Physiol*. 2022;2:937739. doi: 10.3389/fnetp.2022.937739
93. Tan-Garcia A, Lai F, Sheng Yeong JP, et al. Liver fibrosis and CD206⁺ macrophage accumulation are suppressed by anti-GM-CSF therapy. *JHEP Rep*. 2019;2(1):100062. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.11.006
94. Riad NM, AbdEl Ghaffar HA, Mansour RR, et al. Clinical significance of evaluation of monocytic receptors in patients with hepatitis c virus infection. *Viral Immunol*. 2023;36(7):475–483. doi: 10.1089/vim.2022.0180
95. Ali F, Hammad R, Kotb FM, et al. Flow cytometry assessment of monocyte subsets alteration in hepatocellular carcinoma post hepatitis C virus infection. *Egypt J Immunol*. 2022;29(4):33–45.
96. Leplina OY, Tikhonova MA, Meledina IV, et al. Topical issues of clinical symptoms and diagnostics of septic shock. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(3):475–485. EDN: EPFQUA doi: 10.15789/2220-7619-CMS-1810
97. Hernández-Sarmiento LJ, Valdés-López JF, Urcuqui-Inchima S. American-Asian- and African lineages of Zika virus induce differential pro-inflammatory and Interleukin 27-dependent antiviral responses in human monocytes. *Virus Res*. 2023;325:199040. doi: 10.1016/j.virusres.2023.199040
98. Michlmayr D, Andrade P, Gonzalez K, et al. CD14⁺CD16⁺ monocytes are the main target of Zika virus infection in peripheral blood mononuclear cells in a paediatric study in Nicaragua. *Nat Microbiol*. 2017;2(11):1462–1470. doi: 10.1038/s41564-017-0035-0
99. Serman TM, Gack MU. Evasion of innate and intrinsic antiviral pathways by the Zika virus. *Viruses*. 2019;11(10):970. doi: 10.3390/v11100970
100. Savchenko AA, Martynova GP, Ikkes LA, et al. Changes in *in vitro* GM-CSF-exposed monocyte subset composition and phagocytic activity in children with infectious mononucleosis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2023;13(3):446–456. EDN: OITDKO doi: 10.15789/2220-7619-CII-4666
101. Jog NR, Chakravarty EF, Guthridge JM, James JA. Epstein barr virus interleukin 10 suppresses anti-inflammatory phenotype in human monocytes. *Front Immunol*. 2018;9:2198. doi: 10.3389/fimmu.2018.02198
102. Xu X, Zhu N, Zheng J, et al. EBV abortive lytic cycle promotes nasopharyngeal carcinoma progression through recruiting monocytes and regulating their directed differentiation. *PLoS Pathog*. 2024;20(1):e1011934. doi: 10.1371/journal.ppat.1011934
103. Chen M, Yu S, Gao Y, et al. TRAF6-TAK1-IKK β pathway mediates TLR2 agonists activating “one-step” NLRP3 inflammasome in human monocytes. *Cytokine*. 2023;169:156302. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156302
104. Dimitrov E, Halacheva K, Minkov G, et al. Prediction of outcome using CD14⁺CD16⁺, CD14⁺CD16⁺ and CD14⁺CD16⁺ monocyte subpopulations in patients with complicated intra-abdominal infections. *Med Microbiol Immunol*. 2023;212(5):381–390. doi: 10.1007/s00430-023-00779-4
105. Lauvau G, Loke P, Hohl TM. Monocyte-mediated defense against bacteria, fungi, and parasites. *Semin Immunol*. 2015;27(6):397–409. doi: 10.1016/j.smim.2016.03.014
106. Cloots RH, Sankaranarayanan S, de Theije CC, et al. Ablation of Arg1 in hematopoietic cells improves respiratory function of lung parenchyma, but not that of larger airways or inflammation in asthmatic mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;305(5):L364–L376. doi: 10.1152/ajplung.00341.2012
107. Hoenow S, Yan K, Noll J, et al. The properties of proinflammatory Ly6Chi monocytes are differentially shaped by parasitic and bacterial liver infections. *Cells*. 2022;11(16):2539. doi: 10.3390/cells11162539
108. Andrade-Oliveira V, Foresto-Neto O, Watanabe IKM, et al. Inflammation in renal diseases: new and old players. *Front Pharmacol*. 2019;10:1192. doi: 10.3389/fphar.2019.01192
109. Biram A, Liu J, Hezroni H, et al. Bacterial infection disrupts established germinal center reactions through monocyte recruitment and impaired metabolic adaptation. *Immunity*. 2022;55(3):442–458.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2022.01.013
110. Park MY, Kim HS, Jeong YS, et al. Novel Sca-1⁺ macrophages modulate the pathogenic progress of endotoxemia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;533(1):83–89. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.08.118
111. Popescu M, Cabrera-Martinez B, Winslow GM. TNF- α contributes to lymphoid tissue disorganization and germinal center B Cell suppression during intracellular bacterial infection. *J Immunol*. 2019;203(9):2415–2424. doi: 10.4049/jimmunol.1900484
112. Wang G, Zhao H, Zheng B, et al. TLR2 promotes monocyte/macrophage recruitment into the liver and microabscess formation to limit the spread of *Listeria monocytogenes*. *Front Immunol*. 2019;10:1388. doi: 10.3389/fimmu.2019.01388
113. McLaughlin PA, Bettke JA, Tam JW, et al. Inflammatory monocytes provide a niche for *Salmonella* expansion in the lumen of the inflamed intestine. *PLoS Pathog*. 2019;15(7):e1007847. doi: 10.1371/journal.ppat.1007847
114. Shima Y, Masuda T, Miwa N, et al. Monocytes predict prognosis and successful treatment in older patients with miliary tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2024;35:100437. doi: 10.1016/j.jctube.2024.100437
115. Luo M, Zou X, Zeng Q, et al. Monocyte at diagnosis as a prognosis biomarker in tuberculosis patients with anemia. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1141949. doi: 10.3389/fmed.2023.1141949
116. Wang W, Wang LF, Liu YY, et al. Value of the ratio of monocytes to lymphocytes for monitoring tuberculosis therapy. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2019;2019:3270393. doi: 10.1155/2019/3270393

117. Rao Muvva J, Parasa VR, Lerm M, et al. Polarization of human monocyte-derived cells with vitamin D promotes control of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Front Immunol.* 2020;10:3157. doi: 10.3389/fimmu.2019.03157
118. Venet F, Demaret J, Gossez M, Monneret G. Myeloid cells in sepsis-acquired immunodeficiency. *Ann N Y Acad Sci.* 2021;1499(1):3–17. doi: 10.1111/nyas.14333
119. Passos S, Carvalho LP, Costa RS, Campos TM. Intermediate monocytes contribute to pathologic immune response in *Leishmania braziliensis* infections. *J Infect Dis.* 2015;211(2):274–282. doi: 10.1093/infdis/jiu439
120. Fingerle G, Pforte A, Passlick B, Blumenstein M. The novel subset of CD14⁺/CD16⁺ blood monocytes is expanded in sepsis patients. *Blood.* 1993;82(10):3170–3176. doi: 10.1182/blood.V82.10.3170.3170
121. Herra CM, Keane CT, Whelan A. Increased expression of Fcγ receptors on neutrophils and monocytes may reflect ongoing bacterial infection. *J Med Microbiol.* 1996;44:135–140. doi: 10.1099/00222615-44-2-135
122. Nockher WA, Scherberich JE. Expanded CD14⁺ CD16⁺ monocyte subpopulation in patients with acute and chronic infection-undergoing hemodialysis. *Infect Immun.* 1998;66:2782–2790. doi: 10.1128/iai.66.6.2782-2790.1998
123. Liepelt A, Hohlstein P, Gussen H. Differential gene expression in circulating CD14⁺ monocytes indicates the prognosis of critically ill patients with sepsis. *J Clin Med.* 2020;9(1):127. doi: 10.3390/jcm9010127
124. Mukherjee R, Kanti Barman P, Kumar Thatoi P, Tripathy R. Non-Classical monocytes display inflammatory features: Validation in sepsis and systemic lupus erythematosus. *Sci Rep.* 2015;5:13886. doi: 10.1038/srep13886
125. Chung H, Lee JH, Jo YH, et al. Circulating monocyte counts and its impact on outcomes in patients with severe sepsis including septic shock. *Shock.* 2019;51(4):423–429. doi: 10.1097/SHK.0000000000001193
126. Ferreira da Mota NV, Brunialti MK, Santos SS. Immunophenotyping of monocytes during human sepsis shows impairment in antigen presentation. *Shock.* 2018;50(3):293–300. doi: 10.1097/SHK.0000000000001078
127. Skrzeczynska J, Kobylarz K, Hartwich Z, Zembala M. CD14⁺CD16⁺ monocytes in the course of sepsis in neonates and small children: monitoring and functional studies. *Scand J Immunol.* 2002;55:629–638. doi: 10.1046/j.1365-3083.2002.01092.x
128. Hortová-Kohoutková M, Lázníčková P, Bendíčková K, et al. Differences in monocyte subsets are associated with short-term survival in patients with septic shock. *J Cell Mol Med.* 2020;24(21):12504–1251. doi: 10.1111/jcmm.15791
129. Lazanovich VA, Markelova EV, Smirnov GA, Pavlov VA. TOLL-receptors on monocytes and their clinical significance in patients with sepsis. *Russian Immunological Journal.* 2014;8(3(17)):825–828. EDN: TFFUCD
130. Lazanovich VA, Markelova EV, Karaulov AV, et al. Clinical significance of TLR2 and TLR4 expression on the cells of the myeloid series and serum cytokine levels in patients with sepsis. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2015;2:71–76. EDN: VAOEDR doi: 10.14427/jipai.2015.2.71
131. Greco M, Mazzei A, Palumbo C, et al. Flow cytometric analysis of monocytes polarization and reprogramming from inflammatory to immunosuppressive phase during sepsis. *EJIFCC.* 2019;30(4):371–384.
132. Ziegler-Heitbrock L. The CD14⁺ CD16⁺ blood monocytes: their role in infection and inflammation. *J Leukoc Biol.* 2007;81(3):584–592. doi: 10.1189/jlb.0806510
133. Belge KU, Dayyani F, Horelt A, Siedlar M. The proinflammatory CD14⁺CD16⁺DR⁺⁺ monocytes are a major source of TNF. *J Immunol.* 2002;168:3536–3542. doi: 10.4049/jimmunol.168.7.3536
134. Mizuno K, Toma T, Tsukiji H, et al. Selective expansion of CD16^{high}CCR2⁻ subpopulation of circulating monocytes with preferential production of haem oxygenase (HO)-1 in response to acute inflammation. *Clin Exp Immunol.* 2005;142:461–470. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02932.x
135. Kamińska J, Lisowska A, Koper-Lenkiewicz OM, Miślasz P. Differences in monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates in acute myocardial infarction-preliminary results. *Am J Med Sci.* 2019;357(5):421–434. doi: 10.1016/j.amjms.2019.02.010

Информация об авторах / Information about the authors

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Андрей Сергеевич Трулев — канд. биол. наук,
старший научный сотрудник отдела иммунологии.
ORCID: 0000-0002-7495-446X;
eLibrary SPIN: 8688-7506;
e-mail: trulioff@gmail.com

Игорь Владимирович Кудрявцев — канд. биол. наук,
заведующий лабораторией клеточной иммунологии
отдела иммунологии.
ORCID: 0000-0001-7204-7850;
eLibrary SPIN: 4903-7636;
e-mail: igorek1981@yandex.ru

Andrey S. Trulioff, Cand. Sci. (Biology),
Senior Research Associate of Department of Immunology.
ORCID: 0000-0002-7495-446X;
eLibrary SPIN: 8688-7506;
e-mail: trulioff@gmail.com

Igor V. Kudriavtsev, Cand. Sci. (Biology),
Head of Laboratory of Cell Immunology.
ORCID: 0000-0001-7204-7850;
eLibrary SPIN: 4903-7636;
e-mail: igorek1981@yandex.ru

Информация об авторах / Information about the authors

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера —
обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр
„Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“, Красноярск, Россия
Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center of the SB RAS, Krasnoyarsk, Russia

Александр Геннадьевич Борисов — канд. мед. наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-
молекулярной физиологии и патологии.
ORCID: 0000-0001-6930-3243;
eLibrary SPIN: 9570-2254;
e-mail: 2410454@mail.ru

*Aleksandr G. Borisov, MD, Cand. Sci. (Medicine),
Leading Research Associate of Laboratory of Cell
and Molecular Physiology and Pathology.
ORCID: 0000-0001-6930-3243;
eLibrary SPIN: 9570-2254;
e-mail: 2410454@mail.ru*

Андрей Анатольевич Савченко — д-р мед. наук,
заведующий лабораторией клеточно-молекулярной
физиологии и патологии.
ORCID: 0000-0001-5829-672X;
eLibrary SPIN: 3132-8260;
e-mail: aasavchenko@yandex.ru

*Andrei A. Savchenko, MD, Dr. Sci (Medicine),
Head of Cell and Molecular Physiology and Pathology.
ORCID: 0000-0001-5829-672X;
eLibrary SPIN: 3132-8260;
e-mail: aasavchenko@yandex.ru*

ООО «Клиника ЕВРОМЕД», Краснодар, Россия
“EUROMED Clinic” LLC, Krasnodar, Russia

Владимир Анатольевич Лазанович — канд. мед. наук,
врач аллерголог-иммунолог.
ORCID: 0000-0003-0354-4890;
eLibrary SPIN: 1037-4447;
e-mail: immuno2003@mail.ru

*Vladimir A. Lazanovich, MD, Cand. Sci. (Medicine),
allergist-immunologist.
ORCID: 0000-0003-0354-4890;
eLibrary SPIN: 1037-4447;
e-mail: immuno2003@mail.ru*

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Андрей Сергеевич Трулев / *Andrey S. Trulioff*
Адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12
Address: 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia
E-mail: trulioff@gmail.com