

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ СОСТАВ МОНОЦИТОВ КРОВИ ПУПОВИНЫ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЁННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С COVID-19

Андриевская И.А.,
Лязгиян К.С.,
Устинов Е.М.

ФГБНУ «Дальневосточный научный
центр физиологии и патологии дыхания»
(675000, г. Благовещенск, ул. Калинина,
22, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Андриевская Ирина Анатольевна,
e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. COVID-19 во время беременности оказывает влияние на развитие воспалительных реакций у плода. Однако данные о влиянии материнской инфекции COVID-19 на фенотипический состав моноцитов в крови пуповины новорождённых представлены недостаточно.

Цель исследования. Исследовать фенотипический состав моноцитов крови пуповины у новорождённых и дать оценку состояния их здоровья при COVID-19 в третьем триместре беременности.

Методы. Проведено сравнительное исследование с участием 62 доношенных новорождённых от матерей с COVID-19 в третьем триместре беременности (основная группа) и 30 новорождённых от матерей, не инфицированных SARS-CoV-2 (группа контроля). На моноцитах крови пуповины методом проточной цитометрии определяли экспрессию CD14, HLA-DR, CD206, CD32, TNFR1, TNFR2, IL17R и TRAIL.

Результаты. Согласно результатам, количество моноцитов в крови пуповины у новорождённых в основной группе, экспрессирующих CD14, HLA-DR и TNFR2, было снижено в 1,54, 1,41 и 2,36 раза соответственно ($p < 0,001$) относительно группы контроля. Уровни экспрессии CD206, CD32, TNFR1, IL17R и TRAIL у новорождённых основной группы были повышены в 3,02 ($p < 0,001$), 1,1 ($p < 0,01$), 1,3 ($p < 0,001$), 17,68 ($p < 0,001$) и 3,6 раза ($p < 0,001$) соответственно. Вес ($p = 0,021$) и рост ($p = 0,006$) при рождении у новорождённых основной группы были ниже, чем в группе контроля. При оценке по шкале Апгар различий на первой минуте между исследуемыми группами выявлено не было ($p = 0,170$). На пятой минуте значения в основной группе были ниже, чем в группе контроля ($p = 0,001$). Регрессионный анализ выявил зависимость повышенной заболеваемости новорождённых от количества моноцитов крови пуповины, экспрессирующих TNFR1 и TRAIL. У новорождённых в основной группе был повышен риск развития церебральной ишемии, синдрома двигательных нарушений и стойкого фетального кровообращения.

Заключение. Материнская инфекция в третьем триместре беременности, вызванная SARS-CoV-2, приводит к развитию фетального воспалительного ответа, что повышает риск неонатальных осложнений.

Ключевые слова: COVID-19, неонатальная заболеваемость, врождённый иммунитет, кровь пуповины, антигенный состав моноцитов

Статья поступила: 02.12.2024

Статья принята: 13.01.2025

Статья опубликована: 13.03.2025

Для цитирования: Андриевская И.А., Лязгиян К.С., Устинов Е.М. Фенотипический состав моноцитов крови пуповины и состояние здоровья новорождённых от матерей с COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(1): 77-84. doi: 10.29413/ABS.2025-10.1.8

PHENOTYPIC COMPOSITION OF UMBILICAL BLOOD MONOCYTES AND HEALTH STATUS OF NEWBORNS FROM MOTHERS WITH COVID-19

Andrievskaya I.A.,
Lyazgiyan K.S.,
Ustinov E.M.

Far Eastern Scientific Centre of Physiology
and Pathology of Respiration
(Kalinina str. 22, Blagoveshchensk 675000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Irina A. Andrievskaya,
e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

ABSTRACT

Background. COVID-19 during pregnancy affects the development of inflammatory reactions in the fetus. However, data on the impact of maternal COVID-19 on the phenotypic composition of umbilical blood monocytes in newborns are insufficiently presented.

The aim. To investigate the phenotypic composition of umbilical blood monocytes in newborns and assess their health status in cases of COVID-19 in the third trimester of pregnancy.

Materials and methods. A comparative study was conducted involving 62 full-term newborns from mothers with COVID-19 in the third trimester of pregnancy (main group) and 30 newborns from mothers not infected with SARS-CoV-2 (control group). Expression of CD14, HLA-DR, CD206, CD32, TNFR1, TNFR2, IL17R, and TRAIL on umbilical blood monocytes was determined using flow cytometry.

Results. According to the results, the number of monocytes in the umbilical blood of newborns in the main group expressing CD14, HLA-DR, and TNFR2 was reduced by 1.54, 1.41, and 2.36 times respectively ($p < 0.001$) compared to the control group. The expression levels of CD206, CD32, TNFR1, IL17R, and TRAIL were increased by 3.02 ($p < 0.001$), 1.1 ($p < 0.01$), 1.3 ($p < 0.001$), 17.68 ($p < 0.001$), and 3.6 times ($p < 0.001$), respectively. Birth weight ($p = 0.021$) and height ($p = 0.006$) at birth were lower in newborns compared to the control group. In the evaluation using the Apgar score, no differences were found between the study groups at the first minute ($p = 0.170$). At the fifth minute, the values were lower than in the control group ($p = 0.001$). Regression analysis identified a dependence of increased morbidity in newborns on the number of umbilical blood monocytes expressing TNFR1 and TRAIL. Newborns in the main group had an increased risk of developing cerebral ischemia, motor disorder syndrome, and persistent fetal circulation.

Conclusion. Maternal infection in the third trimester of pregnancy caused by SARS-CoV-2 leads to the development of a fetal inflammatory response, increasing the risk of neonatal complications.

Key words: COVID-19, neonatal morbidity, innate immunity, umbilical blood, monocyte phenotypic composition

Received: 02.12.2024
Accepted: 13.01.2025
Published: 13.03.2025

For citation: Andrievskaya I.A., Lyazgiyan K.S., Ustinov E.M. Phenotypic composition of umbilical blood monocytes and health status of newborns from mothers with COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(1): 77-84. doi: 10.29413/ABS.2025-10.1.8

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на распространённость COVID-19 среди беременных, последствия инфекции для плода и новорождённых всё ещё плохо изучены [1]. На сегодняшний день имеется ограниченное количество работ, в которых сообщается о случаях вертикальной передачи SARS-CoV-2 от матери к плоду [2, 3]. Однако это не означает, что перенесённый во время беременности COVID-19 не влияет на плод.

Беременность связана со сложными иммунологическими изменениями, которые могут повышать риск инфекционных и воспалительных заболеваний как у матери, так и у плода [4]. Системное воспаление, вызванное гиперсекрецией провоспалительных цитокинов у матерей с тяжёлым течением COVID-19 во время беременности, связано с неблагоприятными исходами (выкидыши, преждевременные роды, дистресс плода, преэклампсия, задержка роста плода) [5]. Активация иммунной системы у матери при инфекции может иметь долгосрочные последствия для новорождённого, включая нарушения развития нервной и иммунной систем [6, 7].

Ранее проведенные нами исследования показали, что среднетяжёлое течение COVID-19 во время беременности по сравнению с его лёгкой формой сопровождается снижением уровня трансплацентарной передачи антител к SARS-CoV-2 от матери к плоду, увеличивая тем самым риск инфекционно-воспалительных заболеваний у новорождённых [8]. В работе J.D. Matute и соавт. отмечено, что COVID-19 влияет на активность мононуклеаров в крови пуповины у новорождённых [9]. Эти изменения связаны с тяжестью материнской инфекции и выражаются в повышении экспрессии интерферон-стимулированных генов и генов главного комплекса гистосовместимости (HLA, human leukocyte antigen) в CD14⁺-моноцитах, активации плазмоцитоидных дендритных клеток и истощении естественных киллеров (NK, natural killer). В другом исследовании, проведённом K. Saines, показано, что тяжёлое течение COVID-19 во время беременности вызывает развитие синдрома воспалительного ответа плода, который сопровождается активацией иммунной системы и повышением продукции провоспалительных цитокинов [10, 11]. Также в литературе имеются данные о влиянии COVID-19 на уменьшение объёмов тимуса плода, что может расцениваться как признак первичного иммунодефицита у новорождённых [12].

Таким образом, большинство представленных работ рассматривают проблему нарушения иммунной системы плода при COVID-19 во время беременности в аспекте изменений функциональной активности Т- и В-клеточного звена иммунитета, тогда как роль моноцитов и их фенотипические свойства до конца не изучены. Также отсутствуют данные о влиянии материнской COVID-19 на реактивность моноцитов крови пуповины, что может иметь значение в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний у новорождённых.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать фенотипические свойства моноцитов крови пуповины у новорождённых и дать оценку состояния их здоровья при COVID-19 в третьем триместре беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн и условия проведения исследования

Проведено сравнительное исследование по типу «случай-контроль» с участием 92 доношенных новорождённых, родившихся в ГАУЗ Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» (г. Благовещенск). Дополнительно был выполнен ретроспективный анализ медицинских карт беременной, роженицы и родильницы, получающей медицинскую помощь в стационарных условиях (форма № 096/1у-20) и индивидуальных медицинских карт беременной и родильницы (форма № 111/у-20). Лабораторные исследования проводились в научных подразделениях ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» с привлечением оборудования Центра коллективного пользования.

Критерии включения в основную группу: доношенные новорождённые от одноплодной спонтанной беременности; подтверждённая с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) инфекция COVID-19 у матери в третьем триместре беременности; добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу: доношенные новорождённые от матерей, не инфицированных SARS-CoV-2, с одноплодной спонтанной беременностью; добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: новорождённые от многоплодной спонтанной беременности; новорождённые с подтвержденной методом ПЦР инфекцией COVID-19; наличие активного инфекционного и/или воспалительного процесса во время беременности; хромосомные аномалии, генетические мутации и врождённые пороки развития у плода; отказ от участия в исследовании.

В основную группу вошли 62 новорождённых от матерей с перенесённым COVID-19 в третьем триместре беременности. Срок беременности на момент заболевания составил 33,0 (32,0–35,0) недели.

Контрольная группа была сформирована из 30 здоровых новорождённых от матерей, не инфицированных SARS-CoV-2.

Этическая экспертиза

Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом COVID-19 (протокол № 144 от 09.06.2023). Все участницы исследования подписали информированное добровольное согласие и согласились на включение результатов обследования в научно-исследовательскую работу. Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013).

Продолжительность исследования, описание и методы регистрации

Исследования проводили в период с января 2022 г. по март 2023 г. Материалом для исследования послужила кровь пуповины новорождённых. Образцы крови были взяты из вены пуповины сразу после родов в стандартные вакуумные системы, содержащие коагулянт – этилендиаминтетрауксусную кислоту (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd., Китай).

Для отделения мононуклеаров применялся лизисный буфер Invitrogen eBioscience 10X RBC Lysis Buffer (Thermo Fisher Scientific, США). Лизис производился добавлением пяти частей буфера к одной части цельной крови с последующей инкубацией при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем клетки промывали дважды с использованием раствора фосфатно-солевого буфера (ФСБ) (Росмедбио, Россия). Полученные мононуклеары использовались для цитофлуориметрических исследований.

Для определения мембранного гликозилфосфатидилинозитол-связанного белка (CD14) (BD Biosciences, США), молекул главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR), Fcγ-рецептора II типа (CD32), маннозного рецептора (CD206), рецепторов фактора некроза опухоли 1-го (TNFR1, tumor necrosis factor receptor 1) и 2-го типов (TNFR2), лиганда, индуцирующего апоптоз (TRAIL, TNF-related apoptosis-inducing ligand) (BioLegend, США), рецептора интерлейкина 17 (IL17R, interleukin 17 receptor) (Invitrogen, США) использовалась лизированная кровь, содержащая соответствующие моноклональные антитела к поверхностным антигенам. После инкубации в защищённом от света месте клеточную взвесь центрифугировали в течение 5 мин при 400 g и подвергали повторной отмывке/центрифугированию. Затем осадок ресуспендировали в ФСБ и использовали в анализе.

Оценка степени окрашивания CD-рецепторов проводилась с помощью проточного цитофлуориметра

BD FACS Canto II (Becton Dickinson, США) в FITC-канале при скорости потока образца 100 мкл/мин.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics Version 23.0 (IBM Corp., США). Проверку нормальности распределения переменных проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Оценку статистической значимости межгрупповых различий для нормально распределённых количественных переменных выполняли с помощью *t*-критерия Стьюдента, при отсутствии нормальности распределения – с помощью *U*-критерия Манна – Уитни. Для сравнения трёх и более групп использовали критерий Краскела – Уоллиса. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q_{25} – Q_{75}), категориальные данные – в виде частот и процентов. Анализ различия частот в двух независимых исследуемых группах проводился с использованием критерия χ^2 Пирсона. Анализ относительных рисков (ОР) выполнялся с помощью четырёхпольных таблиц сопряжённости с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$. Исследование взаимосвязей между исследуемыми параметрами и поиск предикторов проводили с помощью регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фенотипический состав моноцитов крови пуповины новорождённых в основной группе и в группе контроля представлен в таблице 1. Согласно результатам сравнительного анализа, количество моноцитов, экспрессирующих CD14 и HLA-DR в основной группе, было снижено в 1,54 ($p < 0,001$) и 1,41 раза ($p < 0,001$) соответственно относительно группы контроля. Уровень экспрессии

ТАБЛИЦА 1

ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ СОСТАВ МОНОЦИТОВ В КРОВИ ПУПОВИНЫ У НОВОРОЖДЁННЫХ В ОСНОВНОЙ ГРУППЕ И В ГРУППЕ КОНТРОЛЯ (%)

Показатели	Основная группа	Группа контроля	<i>p</i>
CD14	62,6 (49,8–79,6)	96,4 (92,6–98,2)	< 0,001
HLA-DR	67,5 (55,7–79,3)	95,4 (93,8–96,7)	< 0,001
CD206	14,5 (10,8–17,8)	4,8 (2,7–6,1)	< 0,001
CD32	97,5 (93,9–98,9)	90,0 (88,7–90,6)	< 0,01
TNFR1	56,0 (48,1–63,4)	43,2 (39,6–44,55)	< 0,001
TNFR2	3,6 (3,1–5,1)	8,5 (7,6–10,0)	< 0,001
IL17R	33,6 (20,3–36,3)	1,9 (1,5–2,3)	< 0,001
TRAIL	59,7 (44,2–66,7)	16,6 (15,6–19,6)	< 0,001

Примечание. Здесь и далее: *p* – уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой контроля.

TABLE 1

PHENOTYPIC COMPOSITION OF UMBILICAL BLOOD MONOCYTES IN THE MAIN AND CONTROL GROUPS (%)

CD206 и CD32, наоборот, был повышен в 3,02 ($p < 0,001$) и 1,1 раза ($p < 0,01$) соответственно. Количество TNFR1 было в 1,3 раза выше ($p < 0,001$), а TNFR2 – в 2,36 раза ниже ($p < 0,001$), чем в группе контроля. Уровень экспрессии TRAIL был повышен в 3,6 раза ($p < 0,001$) относительно группы контроля. Следует заметить, что моноциты в группе контроля практически не экспрессировали IL17R, тогда как в основной группе новорождённых количество таких клеток повышалось в 17,68 раза ($p < 0,001$).

Следовательно, в популяции моноцитов крови пуповины у новорождённых в основной группе преобладал пул клеток с провоспалительными свойствами, что, возможно, является следствием влияния материнской COVID-19 инфекции.

Дальнейший анализ показал, что из 62 новорождённых в основной группе было 30 (48,38 %) мальчиков и 32 (51,61 %) девочки, в группе контроля – 13 (43,33 %) и 17 (56,67 %) ($p = 0,267$) соответственно. Вес при рождении у новорождённых в основной группе был ниже, чем в группе контроля ($p = 0,021$) (табл. 2). В основной группе и в группе контроля одинаково часто рождались дети более 4 кг (6 (9,68 %) и 2 (3,45 %) ребёнка соответственно; $p = 0,086$) и маловесные дети (4 (6,45 %) и 1 (3,33 %) ребёнок соответственно; $p = 0,496$). Также новорождённые в основной группе и в группе контроля различались по показателям роста ($p = 0,006$).

Оценка новорождённых по шкале Апгар показала, что на первой минуте между основной группой и группой контроля отличий не обнаружено ($p = 0,170$), в то время как на пятой минуте значения в основной группе были ниже, чем в группе контроля ($p = 0,001$), что может свидетельствовать о снижении адаптационных возможностей у новорождённых.

Анализ структуры неонатальной заболеваемости показал наличие церебральной ишемии (P91.0) у 17 (27,42 %) новорождённых в основной группе против 1 (3,33 %) в группе контроля (OR = 9,0; 95% ДИ: 2,82–28,71; $\chi^2 = 22,745$; $p < 0,001$). Синдром двигательных нарушений (P91.9) выявлен у 13 (20,97 %) новорождённых в основной группе против 1 (3,33 %) в группе контроля (OR = 7,0; 95% ДИ: 2,16–22,72; $\chi^2 = 13,684$; $p < 0,001$); стойкое фетальное кровообращение (P29.3) – у 17 (27,42 %) против 2 (6,67 %) (OR = 3,87; 95% ДИ: 1,76–8,45; $\chi^2 = 22,745$;

$p < 0,001$). Ишемия мозга 1-й степени одинаково часто выявлялась в основной и в контрольной группе – у 5 (8,06 %) и 1 (3,33 %) новорождённого соответственно ($\chi^2 = 1,539$; $p = 0,215$). Ишемия мозга 1–2-й и 2-й степеней диагностировалась только у новорождённых в основной группе – у 6 (9,68 %) и 6 (9,68 %) соответственно степени тяжести. Дыхательная недостаточность (P28.5) выявлялась у 3 (4,84 %) и 1 (3,33 %) новорождённого ($\chi^2 = 0,130$; $p = 0,719$), а неонатальная желтуха (P59) – у 4 (6,45 %) и 2 (6,67 %) новорождённых ($\chi^2 = 0,077$; $p = 0,782$) соответственно в основной группе и в группе контроля. Для новорождённых в основной группе были характерны: гипертензионный синдром (P91.7) – у 8 (12,9 %), постипоксическая кардиомиопатия (P29.8) – у 8 (12,9 %), внутрижелудочковые кровоизлияния (P52.8) – у 6 (9,68 %), вегетовисцеральный синдром (P92.1) – у 3 (4,84 %), анемия (P61.4) – у 4 (6,45 %), кровоизлияния в сосудистые сплетения (P52.8) – у 3 (4,84 %), синдром гипервозбудимости (P91.3) – у 2 (3,22 %), признаки внутриутробного инфицирования (P39.9) – у 2 (3,22 %), конъюнктивит (P39.1) – у 1 (1,61 %).

Методом корреляционно-регрессионного анализа были выявлены различные по силе и направленности корреляции между неонатальной заболеваемостью в основной группе и количеством моноцитов, экспрессирующих CD14 ($r = -0,78$; $p < 0,001$), HLA-DR ($r = -0,67$; $p = 0,003$), CD206 ($r = 0,62$; $p = 0,006$), CD32 ($r = 0,77$; $p < 0,001$), TNFR1 ($r = 0,48$; $p = 0,036$), TNFR2 ($r = -0,73$; $p < 0,001$), IL17R ($r = 0,78$; $p < 0,001$) и TRAIL ($r = 0,78$; $p < 0,001$). Проведённый в дальнейшем пошаговый регрессионный анализ выявил зависимость повышенной заболеваемости новорождённых в основной группе от количества моноцитов крови пуповины, экспрессирующих TNFR1 и TRAIL (коэффициент детерминации $R^2 = 0,837$; критерий Фишера (F) = 30,758; $p < 0,001$). При этом предиктивная способность TRAIL была больше, чем у TNFR1, о чём свидетельствовало значение стандартизованного коэффициента (β), равное 0,79 ($p < 0,001$). Для TNFR1 величина коэффициента β составила 0,37 ($p = 0,009$). Об отсутствии мультиколлинеарности и автокорреляции независимых переменных свидетельствовали значения фактора инфляции дисперсии (VIF, variance inflation factor) и критерия Дарбина – Уотсона (DW, Durbin – Watson), составившие

ТАБЛИЦА 2
МАССА ТЕЛА И ОЦЕНКА ПО ШКАЛЕ АПГАР
У НОВОРОЖДЁННЫХ В ОСНОВНОЙ ГРУППЕ И В ГРУППЕ
КОНТРОЛЯ

Характеристики	Основная группа	Группа контроля	p
Масса тела, г	3340,0 (2870,0–3670,0)	3485,0 (3200,0–3750,0)	0,022
Рост, см	53,0 (51,0–54,0)	52,0 (51,0–54,0)	0,006
Шкала Апгар			
1-я минута	8,0 (8,0–9,0)	8,0 (8,0–9,0)	0,170
5-я минута	9,0 (8,0–9,0)	9,0 (9,0–9,0)	0,001

TABLE 2
BODY WEIGHT AND APGAR SCORE IN NEWBORNS
FROM THE MAIN AND CONTROL GROUPS

1,02 и 0,98 соответственно. Итоговая регрессионная модель (Y) имела следующий вид:

$$Y = -0,716 - 0,017 \times \text{TRAIL} + 0,013 \times \text{TNFR1},$$

где 0,716 – константа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Активированные моноциты являются основными продуцентами цитокинов, которые участвуют в регуляции иммунной системы при различных инфекционных и воспалительных заболеваниях. Изменения иммунного ответа при COVID-19 характеризуются гиперсекрецией провоспалительных цитокинов и развитием системного воспаления. Отмечено, что у беременных, перенёсших COVID-19, уровень цитокинемии выше, чем у небеременных женщин, что, по-видимому, влияет на развитие воспалительных реакций у плода [10]. Также было показано, что COVID-19 во время беременности приводит к воспалительным изменениям в плаценте [13, 14] и в пуповине плода [15]. Имеется подтверждение, что эти нарушения связаны с риском неонатальных осложнений [13].

J.D. Matute и соавт. изучен транскриптом моноцитарных клеток в крови пуповины у новорождённых от матерей с COVID-19 [9]. В работе отмечено, что фетальные моноциты имеют преимущественную поляризацию по M1-фенотипу, при которой повышена экспрессия генов, стимулируемых интерфероном, и провоспалительных цитокинов. Наши исследования подтверждают эти данные. Установлено, что в крови пуповины новорождённых от матерей, перенёсших COVID-19 в третьем триместре беременности, наблюдается повышение количества моноцитов, экспрессирующих молекулы преактивации (CD206, CD32), рецепторы провоспалительных цитокинов (TNFR1, IL17R) и индуктор апоптоза (TRAIL). В то же время экспрессия антигенпрезентирующих и связывающих патогены молекул (CD14, HLA-DR) и TNFR2 на моноцитах была значительно снижена по сравнению с новорождёнными от не инфицированных SARS-CoV-2 матерей, что подтверждает мнение о влиянии COVID-19 во время беременности на развитие фетального воспалительного ответа.

Одними из механизмов снижения экспрессии CD14 могут быть активация Toll-подобного рецептора 4 (TLR4, Toll-like receptor 4) и инициация транскрипционного ядерного фактора NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), приводящая к продукции провоспалительных цитокинов [16]. При стимуляции медиаторами воспаления рецепторного комплекса CD14/TLR4/MD2 происходит высвобождение растворимых подтипов CD14 (sCD14-ST) и снижение уровня мембран-ассоциированной формы [17]. Это согласуется с пониженной способностью моноцитов презентировать антиген рецепторам Т-клеток, о чём свидетельствовало снижение уровня экспрессии HLA-DR. А.Е. Mengos и соавт. отмечено, что высокий уровень IL-1β, IL-10 и трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) в крови может блокировать экспрессию моноцитами HLA-DR, вызывая развитие иммуносупрессивного состояния [18].

Рецепторы CD206 и CD32 являются маркерами активации моноцитов. Показано, что CD206, преимущественно экспрессируемый M2-макрофагами, обладает иммуносупрессивной активностью, а CD32 проявляет провоспалительные свойства [19]. Экспрессия CD206 на моноцитах может активировать Т-клетки через стимуляцию транскрипционного фактора STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1) и индуцибельной NO-синтазы (iNOS, inducible nitric oxide synthase) [20]. Повышение их активности способствует изменению функциональной активности клеточного иммунитета. CD32 участвует в распознавании циркулирующих иммунных комплексов, опсонизированных различными подклассами иммуноглобулинов (Ig) G [21]. Активация рецептора инициирует высвобождение моноцитами провоспалительных цитокинов, включая TNF-α и интерфероны, которые участвуют в воспалительных реакциях при инфекционных заболеваниях. Не удивительно, что при повышении экспрессии CD32 на моноцитах крови пуповины у новорождённых от матерей с COVID-19 в третьем триместре беременности мы отмечали высокий уровень TNFR1 и IL-17R. Их сигнальная функция определяется взаимной активацией рецепторов с привлечением адаптерных белков, таких как фактор 6, связанный с рецептором TNF (TRAF6, TNF receptor-associated factor 6), и белок домена смерти, ассоциированный с TNFR1 (TRADD, TNF receptor type 1-associated DEATH domain protein), которые активируют каскад сигнализации NF-κB и развитие воспалительного ответа [22, 23]. В отличие от TNFR1, функция TRAIL не ограничивается участием в апоптозе и регуляции иммунных реакций. В работе R. Di Pietro и G. Zauli описана его роль в миграции и пролиферации эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток сосудов [24], что, по-нашему мнению, может иметь значение в развитии воспаления пуповины и неонатальных осложнений. Подтверждением сказанному явилась выявленная в ходе регрессионного анализа зависимость повышенной заболеваемости новорождённых от матерей с COVID-19 от количества моноцитов крови пуповины, экспрессирующих TNFR1 и TRAIL. На влияние материнской инфекции также указывали параметры оценки состояния новорождённых, которые характеризовались более низкими показателями массы тела и роста при рождении, а также значений шкалы Апгар на 5-й минуте по сравнению с новорождёнными от не инфицированных SARS-CoV-2 матерей. COVID-19 в третьем триместре беременности повышал риск развития церебральной ишемии, синдрома двигательных нарушений и стойкого фетального кровообращения у новорождённых. Однако связь фенотипических особенностей моноцитов крови пуповины с развитием данных заболеваний у новорождённых от матерей с COVID-19 предстоит ещё оценить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Материнская инфекция в третьем триместре беременности, вызванная SARS-CoV-2, приводит к развитию фетального воспалительного ответа, который проявля-

ется в повышении экспрессии на моноцитах крови пуповины CD206, CD32, TNFR1, IL17R, TRAIL и снижении уровня CD14, HLA-DR и TNFR2. У таких новорожденных повышен риск развития церебральной ишемии, синдрома двигательных нарушений и стойкого фетального кровообращения. Показана связь высокой заболеваемости новорожденных от матерей с COVID-19 с повышенной экспрессией на моноцитах крови пуповины TNFR1 и TRAIL.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (соглашение № 23-25-00049 от 12.01.2023).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chen L, Li Q, Zheng D, Jiang H, Wei Y, Zou L, et al. Clinical characteristics of pregnant women with COVID-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020; 382(25): e100. doi: 10.1056/NEJMc2009226
2. Bui MT, Nguyen Le CA, Duong KL, Hoang VT, Nguyen TK. Transplacental transmission of SARS-CoV-2: A narrative review. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60(9): 1517. doi: 10.3390/medicina60091517
3. Raschetti R, Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Loi B, Benachi A, De Luca D. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 5164. doi: 10.1038/s41467-020-18982-9
4. Foo SS, Cambou MC, Mok T, Fajardo VM, Jung KL, Fuller T, et al. The systemic inflammatory landscape of COVID-19 in pregnancy: Extensive serum proteomic profiling of mother-infant dyads with *in utero* SARS-CoV-2. *Cell Rep Med*. 2021; 2(11): 100453. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100453
5. Muyayalo KP, Huang DH, Zhao SJ, Xie T, Mor G, Liao AH. COVID-19 and Treg/Th17 imbalance: Potential relationship to pregnancy outcomes. *Am J Reprod Immunol*. 2020; 84(5): e13304. doi: 10.1111/aji.13304
6. Al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, Elsayed NA, Weinberger DR, Bernier R, et al. The fetal origins of mental illness. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 221(6): 549-562. doi: 10.1016/j.ajog.2019.06.013
7. Abu-Raya B, Kollmann TR, Marchant A, MacGillivray DM. The immune system of HIV-exposed uninfected infants. *Front Immunol*. 2016; 7: 383. doi: 10.3389/fimmu.2016.00383
8. Андриевская И.А., Лязгян К.С., Жуковец И.В., Устинов Е.М. Влияние перенесенной в третьем триместре беременности инфекции COVID-19 на показатели врожденного иммунитета, связь с акушерскими и перинатальными исходами. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024; 23(2): 5-13. [Andrievskaya IA, Lyazgiyan KS, Zhukovets IV, Ustinov EM. Effect of COVID-19 infection in the third trimester of pregnancy on innate immunity parameters, association with obstetric and perinatal outcomes. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024; 23(2): 5-13. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2024-2-5-13
9. Matute JD, Finander B, Pepin D, Ai X, Smith NP, Li JZ, et al. Single-cell immunophenotyping of the fetal immune response

to maternal SARS-CoV-2 infection in late gestation. *Pediatr Res*. 2022; 91(5): 1090-1098. doi: 10.1038/s41390-021-01793-z

10. Saines K. The systemic inflammatory landscape of COVID-19 in pregnancy: Extensive serum proteomic profiling of mother-infant dyads with *in utero* SARS-CoV-2. *Cell Rep Med*. 2021; 2(11): 100453. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100453

11. Гашимова Н.Р., Панкратьева Л.Л., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Третьякова М.В., и др. Внутриутробная активация иммунной системы плода в ответ на COVID-19 у матери. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2023; 17(2): 188-201. [Gashimova NR, Pankratyeva LL, Bitsadze VO, Khizroeva JKH, Makatsariya NA, Tretyakova MV, et al. Intrauterine activation of the fetal immune system in response to maternal COVID-19. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023; 17(2): 188-201. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.404

12. Goncu Ayhan S, Turgut E, Oluklu D, Ozden Tokaloglu E, Menekse Baser D, Moraloglu Tekin O, et al. Influence of COVID-19 infection on fetal thymus size after recovery. *J Perinatal Med*. 2022; 50(2): 139-143. doi: 10.1515/jpm-2021-0322

13. Liu P, Zheng J, Yang P, Wang X, Wei C, Zhang S, et al. The immunologic status of newborns born to SARS-CoV-2-infected mothers in Wuhan, China. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(1): e101-109. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.038

14. Андриевская И.А., Лязгян К.С. Характер экспрессии макрофагами CD68 и гистопатология плаценты при COVID-19, связь с акушерскими и неонатальными осложнениями. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2024; 93: 91-99. [Andrievskaya IA, Lyazgiyan KS. Expression of CD68 by macrophages and histopathology of the placenta in COVID-19: Association with obstetric and neonatal complications. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2024; 93: 91-99. (In Russ.)]. doi: 10.36604/1998-5029-2024-93-91-99

15. Kim SK, Romero R, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Mittal P, et al. Evidence of changes in the immunophenotype and metabolic characteristics (intracellular reactive oxygen radicals) of fetal, but not maternal, monocytes and granulocytes in the fetal inflammatory response syndrome. *J Perinat Med*. 2009; 37(5): 543-552. doi: 10.1515/JPM.2009.106

16. van der Mark VA, Ghiboub M, Marsman C, Zhao J, van Dijk R, Hiralall JK, et al. Erratum to: Phospholipid flippases attenuate LPS-induced TLR4 signaling by mediating endocytic retrieval of Toll-like receptor 4. *Cell Mol Life Sci*. 2017; 74(7): 1365. doi: 10.1007/s00018-017-2475-3

17. Pagni L, Pietrasanta C, Milani S, Vener C, Ronchi A, Falbo M, et al. Presepsin (soluble CD14 subtype): Reference ranges of a new sepsis marker in term and preterm neonates. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0146020. doi: 10.1371/journal.pone.0146020

18. Mengos AE, Gastineau DA, Gustafson MP. The CD14(+) HLA-DR(lo/neg) monocyte: An immunosuppressive phenotype that restrains responses to cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2019; 10: 1147. doi: 10.3389/fimmu.2019.01147

19. Федоров А.А., Ермак Н.А., Геращенко Т.С., Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Родионов Е.О., и др. Поляризация макрофагов: механизмы, маркеры и факторы индукции. *Сибирский онкологический журнал*. 2022; 21(4): 124-136. [Fedorov AA, Ermak NA, Gerashchenko TS, Topolnitskii EB, Shefer NA, Rodionov EO, et al. Polarization of macrophages: Mechanisms, markers and factors of induction. *Siberian Journal of Oncology*. 2022; 21(4): 124-136. (In Russ.)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136

20. Gabrilovich D, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9(3): 162-174. doi: 10.1038/nri2506
21. Арсентьева Н.А., Бацунов О.К., Кудрявцев И.В., Семёнов А.В., Тотолян А.А. Рецептор CD32a и его роль в норме и при патологии. *Медицинская иммунология*. 2020; 22(3): 433-442. [Arsentieva NA, Batsunov OK, Kudryavtsev IV, Semenov AV, Totolian AA. CD32a receptor in health and disease. *Medical Immunology (Russia)*. 2020; 22(3): 433-442. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-CRI-2029
22. Jin Z, El-Deiry WS. Distinct signaling pathways in TRAIL – versus tumor necrosis factor-induced apoptosis. *Mol Cell Biol*. 2006; 26(21): 8136-8148. doi: 10.1128/MCB.00257-06
23. Kostareva OS, Gabdulkhakov AG, Kolyadenko IA, Garber MB, Tishchenko SV. Interleukin-17: Functional and structural features, application as a therapeutic target. *Biochemistry (Mosc)*. 2019; 84(1): 193-205. doi: 10.1134/S0006297919140116
24. Di Pietro R, Zauli G. Emerging non-apoptotic functions of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)/Apo2L. *J Cell Physiol*. 2004; 201(3): 331-340. doi: 10.1002/jcp.20099

Сведения об авторах

Андреевская Ирина Анатольевна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Лязгян Карен Саргисович – младший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8329-3237>

Устинов Егор Михайлович – младший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: eustinov.asma@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6235-8732>

Information about the authors

Irina A. Andrievskaya – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System in Nonspecific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Karen S. Lyazgyan – Junior Research Officer at the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System in Nonspecific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8329-3237>

Egor M. Ustinov – Junior Research Officer at the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System in Nonspecific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: eustinov.asma@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6235-8732>