

УДК 618.3-06:612.112.95(577.352.336:577.125.8)]«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-118-127

## ЛИПИДНЫЕ РАФТЫ И ИХ РОЛЬ В ИЗМЕНЕНИИ СВОЙСТВ МОНОЦИТОВ В КРОВИ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

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

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

**РЕЗЮМЕ. Введение.** В современной литературе достаточно широко представлены вопросы, связанные с патогенезом COVID-19 во время беременности. Вместе с тем, остается не решенной проблема нарушения функционирования моноцитарно/макрофагальной системы у беременных в аспекте влияния изменений липидного микроокружения мембраны, вызванная SARS-CoV-2. **Цель.** Сравнительное изучение и поиск связи липидных рафтов с экспрессией на моноцитах CD-рецепторов, участвующих в формировании иммунного ответа у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности. **Материалы и методы.** Проведено исследование женщин с легкой (n=25) и средней (n=27) степенью тяжести COVID-19 в третьем триместре беременности и 25 женщин, не инфицированных SARS-CoV-2 во время беременности. Методом проточной цитометрии на моноцитах крови выявлялись липидные рафты по интенсивности образования комплекса В-субъединица холерного токсина (СХТ)/ганглиозид GM1, а также экспрессии Fcγ рецептора II типа (CD32), маннозного рецептора (CD206), рецепторов фактора некроза опухоли 1 (TNFR1) и 2 типа (TNFR2), интерлейкина 17 (IL17R) и лиганда индуцирующего апоптоз (TRAIL). Микроскопия липидных рафтов осуществлялась с использованием флуоресцентного микроскопа. **Результаты.** Было установлено увеличение плотности распределения и количества рафтов в мембране моноцитов, которые при средней степени тяжести были в 1,6 раза (p<0,001) выше, чем при легком течении заболевания. Уровень экспрессии CD206 увеличивался в 1,8 раза (p<0,001), CD32 – в 1,05 раза (p<0,05), TNFR1 – в 1,2 раза (p<0,001), IL17R – в 1,7 раза (p<0,001) и TRAIL – в 1,4 раза (p<0,001) по сравнению с легким течением заболевания. Отличий в экспрессии TNFR2 между подгруппами не обнаруживалось (p=0,781). Была выявлена прямая связь уровня экспрессии липидных рафтов с CD206 (ρ=0,70, p<0,01), с CD32 (ρ=0,77, p<0,01), с TNFR1 (ρ=0,63, p<0,01), с IL17R (ρ=0,60, p<0,01) и с TRAIL (ρ=0,70, p<0,01). Также была установлена обратная связь срока родов с экспрессией рафтов (ρ=-0,53, p<0,01), CD206 (ρ=-0,36, p=0,008) и CD32 (ρ=-0,32, p=0,02). Вместе с тем, срок беременности на момент заболевания не был связан с изменением экспрессии липидных рафтов и CD-рецепторов. **Заключение.** У женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности, моноциты представлены в основном провоспалительным фенотипом, экспрессирующим повышенное количество маркеров преактивации CD206 и CD32, а также рецепторов цитокинов TNFR1, IL17R и TRAIL. Можно предположить, что увеличение экспрессии CD206, CD32 и IL17R, которая имела прямую связь с количеством липидных рафтов, может иметь непосредственное отношение к активации моноцитов и, таким образом, к тяжести течения инфекции и, следовательно, к развитию осложнений во время беременности.

*Ключевые слова:* COVID-19, SARS-CoV-2, беременность, моноциты, липидные рафты, CD-рецепторы.

## LIPID RAFTS AND THEIR ROLE IN ALTERING MONOCYTE PROPERTIES IN THE BLOOD OF WOMEN WHO HAD COVID-19 DURING THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

### Контактная информация

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

### Correspondence should be addressed to

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

### Для цитирования:

Андриевская И.А., Устинов Е.М., Лязгян К.С. Липидные рафты и их роль в изменении свойств моноцитов в крови у женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.118–127. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-118-127

### For citation:

Andrievskaya I.A., Ustinov E.M., Lyazgyan K.S. Lipid rafts and their role in altering monocyte properties in the blood of women who had COVID-19 during the third trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (94):118–127 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-118-127

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

Far Eastern Research Center for Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000,  
Russian Federation

**SUMMARY. Introduction.** Current literature widely addresses issues related to the pathogenesis of COVID-19 during pregnancy. However, the problem of dysfunction in the monocyte/macrophage system in pregnant women, particularly concerning the influence of changes in the lipid membrane microenvironment caused by SARS-CoV-2, remains unresolved. **Aim.** To conduct a comparative study and explore the association of lipid rafts with the expression of CD receptors on monocytes involved in forming the immune response in women who had COVID-19 during pregnancy. **Materials and methods.** The study included women with mild ( $n = 25$ ) and moderate ( $n = 27$ ) severity of COVID-19 in the third trimester of pregnancy, and 25 women not infected with SARS-CoV-2 during pregnancy. Using flow cytometry, lipid rafts on blood monocytes were identified by the intensity of the cholera toxin B-subunit (CTB)/ganglioside GM1 complex formation, as well as the expression of Fc $\gamma$  receptor II (CD32), mannose receptor (CD206), tumor necrosis factor receptors type 1 (TNFR1) and type 2 (TNFR2), interleukin 17 receptor (IL17R), and TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL). Lipid raft microscopy was performed using a fluorescent microscope. **Results.** An increase in the distribution density and number of rafts in the monocyte membrane was established, which were 1.6 times higher ( $p < 0.001$ ) in moderate disease severity compared to mild cases. The expression levels of CD206 increased by 1.8 times ( $p < 0.001$ ), CD32 by 1.05 times ( $p < 0.05$ ), TNFR1 by 1.2 times ( $p < 0.001$ ), IL17R by 1.7 times ( $p < 0.001$ ), and TRAIL by 1.4 times ( $p < 0.001$ ) compared to mild disease. No differences in TNFR2 expression were found between subgroups ( $p = 0.781$ ). A direct correlation was identified between lipid raft expression levels and CD206 ( $\rho = 0.70$ ,  $p < 0.01$ ), CD32 ( $\rho = 0.77$ ,  $p < 0.01$ ), TNFR1 ( $\rho = 0.63$ ,  $p < 0.01$ ), IL17R ( $\rho = 0.60$ ,  $p < 0.01$ ), and TRAIL ( $\rho = 0.70$ ,  $p < 0.01$ ). An inverse correlation was also established between the gestational age at delivery and the expression of rafts ( $\rho = -0.53$ ,  $p < 0.01$ ), CD206 ( $\rho = -0.36$ ,  $p = 0.008$ ), and CD32 ( $\rho = -0.32$ ,  $p = 0.02$ ). However, the gestational age at the time of illness was not associated with changes in the expression of lipid rafts and CD receptors. **Conclusion.** In women who had COVID-19 during the third trimester of pregnancy, monocytes predominantly exhibit a pro-inflammatory phenotype expressing increased amounts of pre-activation markers CD206 and CD32, as well as cytokine receptors TNFR1, IL17R, and TRAIL. It can be hypothesized that the increased expression of CD206, CD32, and IL17R—which directly correlated with the number of lipid rafts—may be directly related to monocyte activation and, thus, to the severity of the infection and the development of complications during pregnancy.

*Key words:* COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, monocytes, lipid rafts, CD receptors.

Несмотря на широкое освещение вопросов, связанных с патогенезом COVID-19 инфекции во время беременности [1–3], остается нерешенной проблема нарушения функционирования моноцитарно/макрофагальной системы у беременных. В работе Malinowski A.K. и коллег показано, что материнские моноциты при их дифференцировке в макрофаги могут увеличивать риск вертикальной передачи вируса плоду [4, 5], а также быть инициаторами патологических изменений в плаценте с неблагоприятными последствиями для новорожденных [6, 7]. Моноциты при COVID-19 могут находиться в преактивированном состоянии, т.е. обладать некоторыми свойствами макрофагов [8]. Их адгезия к эндотелиальным клеткам может быть повышена из-за экспрессии Fc $\gamma$  рецептора типа I и II (CD32), молекул клеточной адгезии (ICAM) и главного комплекса гистосовместимости (MHC) II [9]. Предполагается, что в данном механизме участвуют ганглиозиды – гликофинголипиды, входящие в состав микродоменов (рафтов), которые могут свободно перемещаться в липидном бислое мембраны [10]. Ганглиозиды через сиаловые кислоты образуют водородные связи с холестерином, сфинголипидами и рецепторными белками, что определяет их участие в процессах рецепции, адгезии, клеточной подвижности и гибели клеток. По числу остатков сиаловой кислоты различают следующие типы ганглиозидов – моно- (GM), ди- (GD) и три-сиаловые (GT). Именно ганглиозиды, несущие

различные, но «узнаваемые» углеводные модификации на наружной поверхности мембраны, являются теми молекулярными детерминантами, с которыми избирательно связываются известные вирусные и бактериальные патогены, в том числе возбудители новых инфекций человека (COVID-19) [11]. В связи с этим ганглиозиды часто именуют рецепторами. Так, например, GM1 достаточно давно известен как рецептор холерного токсина. В литературе обсуждаются особенности экспрессии ганглиозидов в моноцитах/макрофагах, а также их роль в различных сигнальных путях [12, 13].

Следует заметить, что при активации иммунных клеток многие рецепторы транспортируются в липидные рафты, где приобретают активную конформацию и образуют комплексы с корецепторами и другими вспомогательными белками. Кроме того, в микродомены мембраны привлекаются трансмембранные белки, которые включаются в фокусы рецепции [14], что определяет фенотипические и функциональные особенности моноцитов/макрофагов. Иммуномодулирующие свойства макрофагов наиболее ярко проявляются на границе «мать-плод» в норме и при патологическом течении беременности. На основании этого, а также относительной доступности для анализа функций моноцитов крови, мы считаем, что их изучение в качестве иммунологических маркеров тяжести COVID-19 и развития осложнений беременности яв-

ляется перспективным.

В настоящей работе с целью выяснения свойств моноцитов в крови у женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности, проведено сравнительное изучение распределения липидных рафтов и CD-рецепторов, участвующих в формировании иммунного ответа. Исследование позволит глубже понять механизмы преактивации моноцитов и определить их роль в патогенезе COVID-19 во время беременности.

#### Материалы и методы исследования

Проведено исследование по типу «случай-контроль» 52 женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности (основная группа), а также 25 женщины, неинфицированных во время беременности SARS-CoV-2 (группа сравнения). В основной группе проводилось деление в зависимости от тяжести заболевания: 25 женщин – с легкой (подгруппа 1) и 27 – со средней степенью тяжести (подгруппа 2).

Критерии включения для основной группы: спонтанная одноплодная беременность; клинические признаки острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ); наличие на КТ (компьютерная томография) признаков вирусной пневмонии на фоне типичной клинической картины и характерного эпидемиологического анамнеза; информированное согласие пациентки на исследование.

Критерии включения для группы сравнения: спонтанная одноплодная беременность, не осложненная COVID-19; информированное согласие пациентки на исследование.

Критерии исключения: многоплодная беременность; беременность, наступившая после экстракорпорального оплодотворения; анемический синдром; заболевания сердечнососудистой системы; обострение хронических неинфекционных заболеваний; наличие хронических неспецифических заболеваний лёгких; внелёгочные очаги инфекций; наличие специфических заболеваний бронхолегочной системы; гестационный сахарный диабет; наличие инфекций в стадии обострения; курение; отказ от исследования.

Все исследуемые были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Возраст в подгруппе 1 составил 25,0 (20,0–33,0) лет ( $p=0,398$ ), в подгруппе 2 – 25,5 (20,2–31,0) лет ( $p=0,195$ ), что не значимо отличалось от группы сравнения – 29,0 (21,5–32,0) лет. Значения ИМТ в подгруппе 1 были на уровне 28,0 (24,0–31,0) ( $p=0,321$ ), в подгруппе 2 – 25,5 (24,0–29,0) ( $p=0,919$ ), что также не значимо отличалось от группы сравнения – 25,0 (23,7–28,7). В основной группе различий по возрасту ( $p=0,672$ ) и ИМТ ( $p=0,381$ ) не было обнаружено.

Набор материала проводился на базе родильного отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» (г. Благовещенск). Лабораторные исследования проводились в научных

подразделениях ДНЦ ФПД с привлечением оборудования Центра коллективного пользования. Исследование выполнено с учетом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и правил клинической практики в Российской Федерации. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД (протокол № 144 от 09.06.2023 г.).

Забор крови осуществлялся из кубитальной вены с помощью вакуумной инъекционной системы в пробирки, содержащие в качестве антикоагулянта этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) (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 цитофлуорометрических и иммунофлуоресцентных микроскопических исследований.

Для обнаружения липидных рафтов использовался набор Vybrant™ Alexa Fluor™ 488 Lipid Raft Labeling Kit (Thermo Fisher Scientific, США), основанный на высоком сродстве В-субъединицы холерного токсина (СХТ) к ганглиозиду GM1. Окрашивание проводилось путем инкубации клеточной суспензии мононуклеаров в концентрации  $1 \times 10^6$  клеток на мл в течение 10 минут при 4°C в растворе флуоресцентного СТВ с последующей промывкой в ФСБ. Затем клетки инкубировали в течение 15 минут при 4°C в растворе антител к СХТ с последующей промывкой в свежеприготовленном  $1 \times$ ФСБ.

Для определения Fcγ рецептора II типа (CD32), маннозного рецептора (CD206), рецепторов фактора некроза опухоли 1 (TNFR1, CD120A) и 2 типа (TNFR2, CD120B), лиганда индуцирующего апоптоз (TRAIL, CD253) (BioLegend, США), рецептора интерлейкина 17 (IL17R, CD217) (Invitrogen, США) использовалась лизированная кровь, содержащая соответствующие моноклональные антитела к поверхностным антигенам. После инкубации в защищенном от света месте клеточную взвесь центрифугировали 5 мин при  $400 \times g$  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.

Микроскопия липидных рафтов осуществлялась с использованием флуоресцентного микроскопа ZEISS Axio Observer 7 (Carl Zeiss, Германия) при длине волны 520 нм и увеличении  $\times 630$ .

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics

Version 23.0 (США). Проверку нормальности распределения переменных проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Оценку значимости межгрупповых различий для нормально распределенных количественных переменных выполняли с помощью *t*-критерия Стьюдента, при отсутствии нормальности распределения – *U*-критерия Манна-Уитни. Для сравнения трёх и более групп использовали критерий Крускала-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  $\chi^2$  Пирсона. Поиск статистически значимых взаимосвязей между количественными переменными проводили с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена ( $\rho$ ). Анализ относительных рисков (ОР) выполнялся с помощью четырехпольных таблиц сопряженности с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне  $p < 0,05$ . Для поиска предикторов тяжести заболевания использовался метод пошагового регрессионного анализа.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Все женщины в основной группе на момент исследования имели подтвержденный диагноз – COVID-19

инфекция, которая у 48,1% имела легкое течение (подгруппа 1) и у 51,9% – среднюю степень тяжести (подгруппа 2) (ОР=1,08; 95% ДИ 0,82–1,43). Срок беременности на момент заболевания в подгруппе 1 составил 33,0 (31,0–35,0) недели, в подгруппе 2 – 33,0 (32,0–35,0) недели ( $p=0,358$ ). Женщины в подгруппе 1 родоразрешились в срок 39,0 (38,0–40,0) недель ( $p < 0,001$ ), в подгруппе 2 – в срок 39,0 (38,0–39,5) недель ( $p=0,003$ ), в группе сравнения – в 40,0 (39,0–40,0) недель. В основной группе различия по сроку родов также были значимы ( $p=0,019$ ).

В таблице представлены результаты анализа экспрессии липидных рафтов, обнаруживаемых по интенсивности образования комплекса СХТ/GM1, а также моноклональных антител к CD206, CD32, TNFR1, TNFR2, IL17R и TRAIL на моноцитах крови у женщин в исследуемых группах. Сравнительный анализ показал, что значения медианы экспрессии рафтов в подгруппе 2 были в 2,0 раза ( $p < 0,001$ ) и в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ) выше, чем в группе сравнения и в подгруппе 1 соответственно. Аналогичные изменения были обнаружены в подгруппе 1: показатели различались в 1,2 раза ( $p=0,002$ ) относительно группы сравнения. На рисунке представлены результаты иммунофлуоресцентного окрашивания мембраны моноцитов на липидные рафты, показывающие выраженность изменений в зависимости от тяжести инфекции в третьем триместре беременности.

Таблица 1

#### Анализ экспрессии липидных рафтов и CD-рецепторов на моноцитах крови у женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности (%)

Показатели	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Группа сравнения	Значимость различий
Размер выборки	25	27	25	
Липидные рафты	32,9 (30,6–34,9)	54,2 (52,1–56,1)	26,8 (25,2–31,0)	$p_1=0,002$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
CD206	9,9 (8,7–12,2)	17,9 (16,0–18,7)	4,4 (3,2–5,5)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
CD32	94,6 (93,6–95,0)	99,4 (97,9–99,6)	89,3 (88,6–90,6)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
TNFR1	67,8 (52,0–81,9)	82,3 (78,2–85,5)	59,8 (57,1–60,5)	$p_1=0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
TNFR2	53,7 (50,6–59,0)	41,1 (36,4–42,5)	61,8 (60,3–66,8)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3=0,781$
IL17R	20,6 (19,6–21,8)	35,0 (33,9–38,0)	2,0 (1,4–2,2)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
TRAIL	42,7 (42,1–46,2)	61,4 (60,5–67,1)	14,5 (10,7–20,3)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – значимость различий между подгруппой 1 и группой сравнения,  $p_2$  – значимость различий между подгруппой 2 и группой сравнения,  $p_3$  – значимость различий между подгруппами 1 и 2.

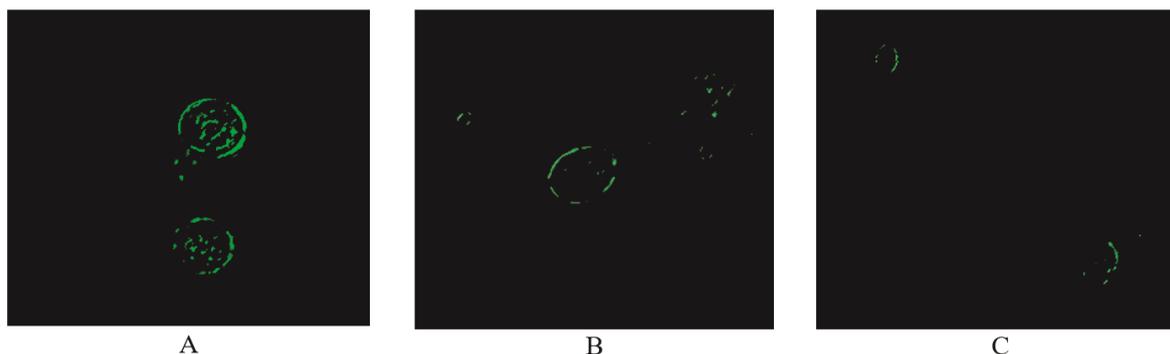


Рис: Плотность распределения липидных рафтов, обнаруживаемых по интенсивности окрашивания комплекса СХТ/GM1 в мембране моноцитов крови у женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности легкой (А), средней степени тяжести (В) и без инфекции (С). Иммунофлуоресцентное окрашивание. Увеличение  $\times 630$ .

В ходе дальнейших исследований в подгруппе 2 было выявлено увеличение экспрессии одного из маркеров преактивации моноцитов CD206 в 4,1 раза ( $p < 0,001$ ) и в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ) относительно группы сравнения и подгруппы 1, соответственно. В подгруппе 1 значения экспрессии маннозного рецептора также были повышены в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) относительно группы сравнения. Вместе с тем, уровень другого рецептора CD32, имеющего высокое сродство к иммунным комплексам, образованным иммуноглобулинами (Ig) класса G, в подгруппе 2 был выше в 1,11 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,05 раза ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения и в подгруппе 1 соответственно. В подгруппе 1 показатели отличались от группы сравнения в 1,06 раза ( $p < 0,05$ ).

Обращало на себя внимание наличие значимых различий в экспрессии рецепторов 1 и 2 типа к TNF $\alpha$ , определяющих фенотип макрофагов при дифференцировке моноцитов. Было установлено увеличение в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ) и в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ) значений TNFR1 в подгруппе 2 относительно группы сравнения и подгруппы 1. В подгруппе 1 значения рецептора были выше, чем в группе сравнения в 1,13 раза ( $p = 0,01$ ). Экспрессия TNFR2 в подгруппах 1 и 2, наоборот, была снижена в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) и в 1,15 раза ( $p < 0,001$ ) относительно группы сравнения. Между подгруппами отличий не обнаружено ( $p = 0,781$ ). При этом значения индуктора апоптоза – TRAIL в подгруппе 2 были выше в 4,2 раза ( $p < 0,001$ ) и в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ) относительно группы сравнения и подгруппы 1. В подгруппе 1 значения отличались от группы контроля в 2,9 раза ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Следует заметить, что моноциты в группе сравнения практически не экспрессировали IL17R, тогда как в подгруппе 2 значения были выше в 21,9 раза ( $p < 0,001$ ) и в 10,3 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно. Между подгруппами 1 и 2 показатели этого рецептора различались в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ).

Поиск причинно-следственных взаимосвязей в основной группе методом корреляции Спирмена показал,

что между количеством липидных рафтов на моноцитах и изучаемыми CD-рецепторами существовала прямая связь. Для CD206 коэффициент  $\rho$  составил 0,70 ( $p < 0,01$ ), CD32 –  $\rho = 0,77$  ( $p < 0,01$ ), TNFR1 –  $\rho = 0,63$  ( $p < 0,01$ ), IL17R –  $\rho = 0,60$  ( $p < 0,01$ ) и TRAIL –  $\rho = 0,70$  ( $p < 0,01$ ). Также была выявлена обратная связь срока родов с экспрессией мембранных рафтов ( $\rho = -0,53$ ,  $p < 0,01$ ). Аналогичную по направлению, но менее значимую связь имели CD206 ( $\rho = -0,36$ ,  $p = 0,008$ ) и CD32 ( $\rho = -0,32$ ,  $p = 0,02$ ). Вместе с тем, срок беременности на момент заболевания не был связан с изменением экспрессии липидных рафтов и CD-рецепторов.

Учитывая полученные результаты, был проведен пошаговый регрессионный анализ, который подтвердил, что количественные показатели экспрессии липидных рафтов и IL17R на моноцитах могут быть независимыми предикторами тяжести заболевания во время беременности (коэффициент детерминации регрессионной модели  $R^2 = 0,733$ , критерий Фишера (F) = 101,50,  $p < 0,001$ ). Однако предиктивная способность показателя IL17R оказалась больше, чем у липидных рафтов, о чем свидетельствовало значение стандартизованного коэффициента ( $\beta$ ) равное -1,60 ( $p < 0,001$ ). Для липидных рафтов  $\beta = 1,22$  ( $p < 0,001$ ). Об отсутствии мультиколлинеарности и автокорреляции независимых переменных свидетельствовали значения фактора инфляции дисперсии (VIF) и критерия Дарбина-Уотсона (DW), которые находились в диапазоне от 1 до 5 и от 0 до 4 соответственно (табл. 2).

Итоговая регрессионная модель (Y) имела следующий вид:

$$Y = 0,756 - 0,093 \times \text{IL17R} + 0,081 \times \text{липидные рафты},$$

где 0,756 – константа.

Одним из важных аспектов функционирования клеток врожденного иммунитета является состояние липидных рафтов. Эти структуры обладают высокой подвижностью и участвуют в процессах эндоцитоза, экзоцитоза, межклеточных взаимодействий, а также в трансдукции сигнала [15, 16]. Липидные микродомены мембраны обеспечивают динамическое микроокруже-

ние для интегрированной липополисахаридом (ЛПС) CD14-зависимой кластеризации комплекса рецепторов, участвующих в иммунных реакциях моноцитов [17, 18]. Triantafilou M. и коллегами установлено, что действие нистатина и филипина при стимуляции моноцитов ЛПС приводит к нарушению формирования

липидных рафтов и уменьшению образования TNF- $\alpha$  [19]. По другим данным, индуцированный интерфероном вперин взаимодействует с фарнезилдифосфат-синтазой (FPPS) для ингибирования синтеза холестерина и образования рафтов [20].

Таблица 2

Параметры регрессионной модели

Модель	Не стандартизованные коэффициенты (B)	Стандартная ошибка	P	95% ДИ		VIF	DW-критерий
				Нижняя граница	Верхняя граница		
Константа	0,756	0,195	<0,001	0,366	1,145	3,576	1,357
IL17R	-0,093	0,007		-0,107	-0,08		
Липидные рафты	0,081	0,007		0,066	0,095		

Следовательно, можно считать, что состояние липидных рафтов и экспрессия рецепторов цитокинов на моноцитах являются взаимосвязанными процессами, определяющими свойства клеток врожденного иммунитета в условиях инфицирования.

Наше исследование показало, что у женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности, увеличивался пул моноцитов с высокой плотностью распределения микродоменов мембраны, обогащенных комплексами СХТ/GM1. Причем максимально высокие показатели экспрессии были получены в группе со средней степенью тяжести относительно группы с легким течением заболевания. В этой же группе женщин установлено значительное повышение экспрессии CD206 и CD32, что могло свидетельствовать об активированном состоянии моноцитов. Следует заметить, что данные маркеры выполняют различные функции. Рецептор CD206 проявляет иммуносупрессивные свойства [21], в то время как CD32 – выступает в роли провоспалительного фактора [22], т.е. моноциты, по нашему мнению, после перенесенного заболевания могут совмещать черты как M2-, так и M1-фенотипов, что имеет значение при их дифференцировке в плацентарные макрофаги.

В работе Gabilovich D. и коллег показано, что CD206 на моноцитах может оказывать выраженное действие на Т-лимфоциты через стимуляцию транскрипционного фактора STAT1 и дефективность CD3-корцептора, а также индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и образование оксида азота [21]. Повышение активности STAT1 и iNOS вызывает блокирование в Т-клетках тирозин-протеинкиназы JAK3 и STAT5, ингибирование экспрессии MHC II класса и индукцию апоптоза, что связывают с подавлением ключевых функций иммунитета при сохранении способности к индукции провоспалительных факторов. Продemonстрировано, что CD32 рецептор преимущественно участвует в распознавании циркулирующих иммунных

комплексов, опсонизированных различными подклассами IgG [22]. Активация рецептора инициирует высвобождение моноцитами провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6, и развитие воспалительной реакции. Важно отметить и то, что изменение способности материнских моноцитов к связыванию IgG может иметь значение для трансплацентарного переноса антител к плоду и формирования врожденного иммунитета. Это согласуется с результатами ранее представленной нами работы, в которой было показано, что кровь пуповины новорожденных от женщин, перенесших COVID-19 средней степени тяжести в третьем триместре беременности, содержит более низкий уровень IgG к SARS-CoV-2, чем при легком течении заболевания [23].

Другие данные, представленные в настоящей работе, поддерживают мнение о том, что моноциты у женщин с COVID-19 в третьем триместре беременности в основном обладают провоспалительными свойствами за счет экспрессии TNFR1, IL17R и TRAIL, более выраженной при средней степени тяжести заболевания. В то время как уровень TNFR2 между средней и легкой степенью тяжести не различался, но был ниже, чем в группе неинфицированных SARS-CoV-2. Вероятно, это связано с влиянием циркулирующего в кровотоке у женщин с COVID-19 TNF- $\alpha$  на повышение экспрессии TNFR1 моноцитами и последующую их дифференцировку в плацентарные макрофаги по M1-типу. Дальнейшая передача сигнала через TNF- $\alpha$  может регулироваться привлечением адаптерных белков, таких как белок домена смерти, ассоциированный с TNFR1 (TRADD), белок, взаимодействующий с рецептором (RIP), образующий два конкурирующих белковых комплекса, участвующих в апоптозе или провоспалительной активности ядерного транскрипционного фактора NF-kB и продукции цитокинов, что негативно сказывается на клеточном микроокружении [24].

В отличие от TNFR1 функция лиганда TRAIL не ограничивается участием в апоптозе и регуляции иммунных реакций. В работе Di Pietro R. и Zauli G. описана его роль в миграции и пролиферации эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток сосудов [25], что, по-нашему мнению, может иметь значение в развитии осложнений беременности. Также важно заметить, что изменение структуры липидных микродоменов мембраны моноцитов влияет не только на перемещение и экспозицию TNFR1, но и на последующую передачу сигнала через TNF- $\alpha$  [26]. Zingler P. и коллегами показано, что депальмитоилирование TNFR1 может быть предпосылкой для транслокации липидных рафтов и активации NF- $\kappa$ B. Особый интерес, вызывает недавняя работа Ponde N.O. и коллег, в которой продемонстрирована способность IL17R и секретируемого белка SARS-CoV-2 ORF8, известного как открытая рамка считывания, индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов в моноцитах/макрофагах [27].

Представленные выше литературные данные согласуются с нашими исследованиями, в которых обнаружена прямая связь значений липидных рафтов с количеством CD-рецепторов провоспалительных цитокинов на моноцитах в общей группе женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности. Также была выявлена обратная связь срока родов с экспрессией рафтов, CD206 и CD32. Дальнейший регрессионный анализ показал, что повышенные значения липидных рафтов и IL17R могут быть предикторами тяжести инфекции во время беременности.

## Заключение

Суммируя полученные данные, можно заключить, что у женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности, моноциты представлены в основном провоспалительным фенотипом, экспрессирующим повышенное количество маркеров преактивации CD206 и CD32, а также рецепторов цитокинов TNFR1, IL17R и TRAIL. Уровень экспрессии CD-рецепторов был более выражен при средней степени тяжести заболевания. Можно предположить, что увеличение экспрессии CD206, CD32 и IL17R, которая имела прямую связь с количеством липидных рафтов, может иметь непосредственное отношение к активации моноцитов и, таким образом, к тяжести течения инфекции и, следовательно, развитию осложнений во время беременности, что требует дальнейшего анализа.

### Конфликт интересов

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

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

### Источники финансирования

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

### Funding Sources

This study was supported by the Russian Science Foundation (grant № 23-25-00049 from 01/12/2023)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Филиппов О.С., Конышева О.В., Харченко Э.И., Фаттахова Д.Н. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19). Исходы родов у женщин с COVID-19 и без COVID-19 в период пандемии (данные акушерского отделения ГБУЗ «ГКБ №15 ДЗМ») // Проблемы репродукции. 2021. Т.27, №3-2. С.15–22. <https://doi.org/10.17116/repro20212703215>
2. Жуковец И.В., Андриевская И.А., Кривошекова Н.А., Смирнова Н.А., Петрова К.К., Харченко М.В., Никачало Д.А. Первые последствия пандемии COVID-19: осложнения беременности, здоровье новорожденных и ожидаемые репродуктивные потери // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.77–85. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-77-85>
3. Воропаева Е.Е., Хайдукова Ю.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Шамаева Т.Н., Алиева А.А., Ищенко Л.С., Холопова А.Ю., Сычугов Г.В. Перинатальные исходы и результаты морфологического исследования плацент у беременных с критическим поражением легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Уральский медицинский журнал. 2023. Т.22, №2. С.109–121. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121>
4. Malinowski A.K., Noureldin A., Othman M. COVID-19 susceptibility in pregnancy: immune/inflammatory considerations, the role of placental ACE-2 and research considerations // *Reprod. Biol.* 2020. Vol.20, Iss.4. P.568–572. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2020.10.005>
5. Menter T., Mertz K.D., Jiang S., Chen H., Monod C., Tzankov A., Waldvogel S., Schulzke S.M., Hösli I., Bruder E. Placental pathology findings during and after SARSCoV-2 Infection: features of villitis and malperfusion // *Pathobiology.* 2021. Vol.88, Iss.1. P.69–77. <https://doi.org/10.1159/000511324>
6. Redline R.W., Ravishankar S., Bagby C., Saab S., Zarei S. Diffuse and Localized SARS-CoV-2 Placentitis: Prevalence and Pathogenesis of an Uncommon Complication of COVID-19 Infection During Pregnancy // *Am. J. Surg. Pathol.* 2022. Vol.46, Iss.8. P.1036–1047. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001889>
7. Андриевская И.А., Лязгиян К.С. Характер экспрессии макрофагами CD68 и гистопатология плаценты при COVID-19, связь с акушерскими и неонатальными осложнениями // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.91–99. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-91-99>

8. Martínez-Diz S., Marín-Benesiu F., López-Torres G., Santiago O., Díaz-Cuellar J.F., Martín-Esteban S., Cortés-Valverde A.I., Arenas-Rodríguez V., Cuenca-López S., Porras-Quesada P., Ruiz-Ruiz C., Abadía-Molina A.C., Entrala-Bernal C., Martínez-González L.J., Álvarez-Cubero M.J. Relevance of TMPRSS2, CD163/CD206, and CD33 in clinical severity stratification of COVID-19 // *Front. Immunol.* 2023. Vol.13. Article number:1094644. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1094644>
9. Knoll R., Schultze J.L., Schulte-Schrepping J. Monocytes and macrophages in COVID-19 // *Front. Immunol.* 2021. Vol.12. Article number:720109. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720109>
10. Радюхин В.А., Баратова Л.А. Молекулярные механизмы формирования рафтов биологических мембран // *Биоорганическая химия.* 2020. Т.46, №3. С.227–238. <https://doi.org/10.31857/S0132342320030264>
11. Vitner E.B., Avraham R., Politi B., Melamed S., Israely T. Elevation in sphingolipid upon SARS-CoV-2 infection: possible implications for COVID-19 pathology // *Life Sci. Alliance.* 2021. Vol.5, Iss.1. Article number:e202101168. <https://doi.org/10.26508/lsa.202101168>
12. Shen W., Stone K., Jales A., Leitenberg D., Ladisch S. Inhibition of TLR activation and up-regulation of IL-1R-associated kinase-M expression by exogenous gangliosides // *J. Immunol.* 2008. Vol.180, Iss.7. P.4425–4432. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.7.4425>
13. Kim S.J., Chung T.W., Choi H.J., Jin U.H., Ha K.T., Lee Y.C., Kim C.H. Monosialic ganglioside GM3 specifically suppresses the monocyte adhesion to endothelial cells for inflammation // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2014. Vol.46. P.32–38. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.09.015>
14. Sonnino S., Mauri L., Chigorno V., Prinetti A. Gangliosides as components of lipid membrane domains // *Glycobiology.* 2007. Vol.17, Iss.1. P.1R–13R. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwl052>
15. Lingwood D., Simons K. Lipid rafts as a membrane-organizing principle // *Science.* 2010. Vol.327(5961). P.46–50. <https://doi.org/10.1126/science.1174621>
16. Radyukhin V.A., Dadinova L.A., Orlov I.A., Baratova L.A. Amphipathic secondary structure elements and putative cholesterol recognizing amino acid consensus (CRAC) motifs as governing factors of highly specific matrix protein interactions with raft-type membranes in enveloped viruses // *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2018. Vol.36. P.1351–1359. <https://doi.org/10.1080/07391102.2017.1323012>
17. Schmitz G., Orsó E. CD14 signalling in lipid rafts: new ligands and co-receptors // *Curr. Opin. Lipidol.* 2002. Vol.13, Iss.5. P.513–521. <https://doi.org/10.1097/00041433-200210000-00007>
18. Barnett K.C., Kagan J.C. Lipids that directly regulate innate immune signal transduction // *Innate Immun.* 2020. Vol.26, Iss.1. P.4–14. <https://doi.org/10.1177/1753425919852695>
19. Triantafilou M., Miyake K., Golenbock D.T., Triantafilou K. Mediators of innate immune recognition of bacteria concentrate in lipid rafts and facilitate lipopolysaccharide-induced cell activation // *J. Cell Sci.* 2002. Vol.115, Iss.12. P.2603–2611. <https://doi.org/10.1242/jcs.115.12.2603>
20. Gizzi A.S., Grove T.L., Arnold J.J., Jose J., Jangra R.K., Garforth S.J., Du Q., Cahill S.M., Dulyaninova N.G., Love J.D., Chandran K., Bresnick A.R., Cameron C.E., Almo S.C. A naturally occurring antiviral ribonucleotide encoded by the human genome // *Nature.* 2018. Vol.558, Iss.7711. P.610–614. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0238-4>
21. Gabrilovich D., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system // *Nat. Rev. Immunol.* 2009. Vol.9, Iss.3. P.162–174. <https://doi.org/10.1038/nri2506>
22. 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. Т.22, №3. С.433–442. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CRI-2029>
23. 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. Т.23, №2. С.5–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-5-13>
24. Jin Z., El-Deiry W.S. Distinct signaling pathways in TRAIL- versus tumor necrosis factor-induced apoptosis // *Mol. Cell. Biol.* 2006. Vol.26, Iss.21. P.8136–8148. <https://doi.org/10.1128/MCB.00257-06>
25. Di Pietro R., Zauli G. Emerging non-apoptotic functions of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)/Apo2L // *J. Cell. Physiol.* 2004. Vol.201, Iss.3. P.331–340. <https://doi.org/10.1002/jcp.20099>
26. Zingler P., Särchen V., Glatter T., Caning L., Saggau C., Kathayat R.S., Dickinson B.C., Adam D., Schneider-Braichert W., Schütze S., Fritsch J. Palmitoylation is required for TNF-R1 signaling // *Cell Commun. Signal.* 2019. Vol.17, Iss.1. Article number:90. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0405-8>
27. Ponde N.O., Shoger K.E., Khatun M.S., Sarkar M.K., Dey I., Taylor T.C., Cisney R.N., Arunkumar S.P., Gudjonsson J.E., Kolls J.K., Gottschalk R.A., Gaffen S.L. SARS-CoV-2 ORF8 mediates signals in macrophages and monocytes through MyD88 independently of the IL-17 receptor // *J. Immunol.* 2023. Vol.211, Iss.2. P.252–260. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300110>

## REFERENCES

1. Adamyan L.V., Vechorko V.I., Filippov O.S., Konyshva O.V., Kharchenko E.I., Fattahova D.N. [Novel coronavirus infection (COVID-19). Labor outcomes for women with and without COVID-19 during a pandemic (data of the obstetric department of the Filatov City Clinical Hospital No. 15)]. *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction* 2021; 27(3-2):15–22 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/repro20212703215>
2. Zhukovets I.V., Andrievskaya I.A., Krivoshchekova N.A., Smirnova N.A., Petrova K.K., Kharchenko M.V., Nikachalo D.A. [First effects of the COVID-19 pandemic: pregnancy complications, newborn health and expected reproductive losses]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 84:77-85 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-77-85>
3. Voropaeva E.E., Khaidukova Y.V., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L., Shamaeva T.N., Aliyeva A.A., Ishchenko L.S., Holopova A.Y., Sychugov G.V. [Perinatal outcomes and morphological examination of placentas in pregnant women with critical lung lesions in new COVID-19 coronavirus infection]. *Ural'skij medicinskij zhurnal = Ural Medical Journal* 2023; 22(2):109-121 (in Russian). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121>
4. Malinowski A. K., Noureldin A., Othman M. COVID-19 susceptibility in pregnancy: Immune/inflammatory considerations, the role of placental ACE-2 and research considerations. *Reprod. Biol.* 2020; 20(4):568–572. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2020.10.005>
5. Menter T., Mertz K.D., Jiang S., Chen H., Monod C., Tzankov A., Waldvogel S., Schulzke S.M., Hösli I., Bruder E. Placental pathology findings during and after SARS-CoV-2 Infection: features of villitis and malperfusion. *Pathobiology* 2021; 88(1):69–77. <https://doi.org/10.1159/000511324>
6. Redline R.W., Ravishankar S., Bagby C., Saab S., Zarei S. Diffuse and localized SARS-CoV-2 placentitis: prevalence and pathogenesis of an uncommon complication of COVID-19 Infection during pregnancy. *Am. J. Surg. Pathol.* 2022; 46(8):1036–1047. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001889>
7. Andrievskaya I.A., Lyazgyan K.S. [Expression of CD68 by macrophages and histopathology of the placenta in COVID-19: association with obstetric and neonatal complications]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 93:91–99 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-91-99>
8. Martínez-Diz S., Marín-Benesiu F., López-Torres G., Santiago O., Díaz-Cuellar J.F., Martín-Esteban S., Cortés-Valverde A.I., Arenas-Rodríguez V., Cuenca-López S., Porrás-Quesada P., Ruiz-Ruiz C., Abadía-Molina A.C., Entrala-Bernal C., Martínez-González L.J., Álvarez-Cubero M.J. Relevance of Tmprss2, CD163/CD206, and CD33 in clinical severity stratification of COVID-19. *Front. Immunol.* 2023; 13:1094644. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1094644>
9. Knoll R., Schultze J.L., Schulte-Schrepping J. Monocytes and Macrophages in COVID-19. *Front. Immunol.* 2021; 12:720109. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720109>
10. Radyukhin V.A., Baratova L.A. Molecular mechanisms of raft organization in biological membranes. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* 2020; 46(3):269–279. <https://doi.org/10.31857/S0132342320030264>
11. Vitner E.B., Avraham R., Politi B., Melamed S., Israely T. Elevation in sphingolipid upon SARS-CoV-2 infection: possible implications for COVID-19 pathology. *Life Sci. Alliance* 2021; 5(1):e202101168. <https://doi.org/10.26508/lsa.202101168>
12. Shen W., Stone K., Jales A., Leitenberg D., Ladisch S. Inhibition of TLR activation and up-regulation of IL-1R-associated kinase-M expression by exogenous gangliosides. *J. Immunol.* 2008; 180(7):4425–4432. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.7.4425>
13. Kim S.J., Chung T.W., Choi H.J., Jin U.H., Ha K.T., Lee Y.C., Kim C.H. Monosialic ganglioside GM3 specifically suppresses the monocyte adhesion to endothelial cells for inflammation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2014; 46:32–38. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.09.015>
14. Sonnino S., Mauri L., Chigorno V., Prinetti A. Gangliosides as components of lipid membrane domains. *Glycobiology* 2007; 8(3):4436–4448. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13878>
15. Lingwood D., Simons K. Lipid rafts as a membrane-organizing principle. *Science* 2010; 327(5961):46–50. <https://doi.org/10.1126/science.1174621>
16. Radyukhin V.A., Dadinova L.A., Orlov I.A., Baratova L.A. Amphipathic secondary structure elements and putative cholesterol recognizing amino acid consensus (CRAC) motifs as governing factors of highly specific matrix protein interactions with raft-type membranes in enveloped viruses. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2018; 36(5):1351–1359. <https://doi.org/10.1080/07391102.2017.1323012>
17. Schmitz G., Orsó E. CD14 signalling in lipid rafts: new ligands and co-receptors. *Curr. Opin. Lipidol.* 2002; 13(5):513–521. <https://doi.org/10.1097/00041433-200210000-00007>
18. Barnett K.C., Kagan J.C. Lipids that directly regulate innate immune signal transduction. *Innate Immun.* 2020; 26(1):4–14. <https://doi.org/10.1177/1753425919852695>
19. Triantafilou M., Miyake K., Golenbock D.T., Triantafilou K. Mediators of innate immune recognition of bacteria concentrate in lipid rafts and facilitate lipopolysaccharide-induced cell activation. *J. Cell Sci.* 2002; 115(Pt 12):2603–

2611. <https://doi.org/10.1242/jcs.115.12.2603>

20. Gizzi A.S., Grove T.L., Arnold J.J., Jose J., Jangra R.K., Garforth S.J., Du Q., Cahill S.M., Dulyaninova N.G., Love J.D., Chandran K., Bresnick A.R., Cameron C.E., Almo S.C. A naturally occurring antiviral ribonucleotide encoded by the human genome. *Nature* 2018; 558(7711):610–614. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0238-4>

21. Gabrilovich D., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9(3):162–174. <https://doi.org/10.1038/nri2506>

22. Arsentieva N.A., Batsunov O.K., Kudryavtsev I.V., Semenov A.V., Totolian A.A. [CD32a receptor in health and disease]. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)* 2020; 22(3):433-442 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CRI-2029>

23. Andrievskaya I.A., Lyazgiyan K.S., Zhukovets I.V., Ustinov E.M. [Effect of COVID-19 infection in the third trimester of pregnancy on innate immunity parameters, association with obstetric and perinatal outcomes]. *Bulleten' sibirskoj mediciny = Bulletin of Siberian Medicine* 2024; 23(2):5-13 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-5-13>

24. Jin Z., El-Deiry W.S. Distinct signaling pathways in TRAIL- versus tumor necrosis factor-induced apoptosis. *Mol. Cell. Biol.* 2006; 26(21):8136–8148. <https://doi.org/10.1128/MCB.00257-06>

25. 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. <https://doi.org/10.1002/jcp.20099>

26. Zingler P., Särchen V., Glatter T., Caning L., Saggau C., Kathayat R.S., Dickinson B.C., Adam D., Schneider-Braichert W., Schütze S., Fritsch J. Palmitoylation is required for TNF-R1 signaling. *Cell Commun. Signal.* 2019; 17(1):90. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0405-8>

27. Ponde N.O., Shoger K.E., Khatun M.S., Sarkar M.K., Dey I., Taylor T.C., Cisney R.N., Arunkumar S.P., Gudjonsson J.E., Kolls J.K., Gottschalk R.A., Gaffen S.L. SARS-CoV-2 ORF8 mediates signals in macrophages and monocytes through MyD88 independently of the IL-17 receptor. *J. Immunol.* 2023; 211(2):252–260. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300110>

---

**Информация об авторах:**

**Author information:**

**Ирина Анатольевна Андриевская**, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: [irina-andrievskaja@rambler.ru](mailto:irina-andrievskaja@rambler.ru)

**Irina A. Andrievskaya**, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: [irina-andrievskaja@rambler.ru](mailto:irina-andrievskaja@rambler.ru)

**Егор Михайлович Устинов**, младший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6235-8732>; e-mail: [eustinov.asma@gmail.com](mailto:eustinov.asma@gmail.com)

**Egor M. Ustinov**, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6235-8732>; e-mail: [eustinov.asma@gmail.com](mailto:eustinov.asma@gmail.com)

**Карен Саргисович Лязгиан**, младший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: [lyazgiyankaren@mail.ru](mailto:lyazgiyankaren@mail.ru)

**Karen S. Lyazgiyan**, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: [lyazgiyankaren@mail.ru](mailto:lyazgiyankaren@mail.ru)

---

Поступила 01.10.2024  
Принята к печати 30.10.2024

Received October 01, 2024  
Accepted October 30, 2024