

## ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ФЕНОТИПА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МОНОЦИТОВ В ДИНАМИКЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Бухтуева Н.Г.<sup>1</sup>, Леплина О.Ю.<sup>2</sup>, Шевела Е.Я.<sup>2</sup>, Тихонова М.А.<sup>2</sup>,  
Пасман Н.М.<sup>3</sup>, Останин А.А.<sup>2</sup>, Черных Е.Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ НСО «Городская больница № 1», г. Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,  
г. Новосибирск, Россия

<sup>3</sup> Институт медицины и психологии ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский  
государственный университет», г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** Перестройка иммунной системы при беременности представляет строго контролируемый динамический процесс, в рамках которого первый и третий триместр являются провоспалительными, а второй – соответствует противовоспалительной фазе. Однако вовлеченность моноцитов в регуляцию баланса между воспалительным и противовоспалительным статусом остается мало изученной. Известно, что функциональный фенотип моноцитов зависит от их субпопуляционной принадлежности, оцениваемой по экспрессии CD14 и CD16, и сопряжен с экспрессией M1(CCR2)- и M2(CD206)-ассоциированных молекул, характеризующих, соответственно, моноциты с про- и противовоспалительной активностью. В настоящей работе методом проточной цитофлуориметрии исследована экспрессия CCR2 и CD206 в субпопуляциях классических (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>, кМо), промежуточных (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>, пМо) и неклассических (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>, нМо) моноцитов у беременных на различных сроках гестации в сравнении с небеременными. В исследование были включены 14 беременных в первом, 20 – во втором и 26 – в третьем триместре, а также 29 фертильных небеременных. Однофакторный дисперсионный анализ выявил существенные различия в экспрессии CCR2 и CD206 в указанных группах, которые были наиболее выражены в классических и промежуточных моноцитах и сильнее проявлялись в отношении экспрессии CD206. В целом моноциты беременных характеризовались сниженной экспрессией CCR2 и повышенной экспрессией CD206, что свидетельствовало о смещении баланса в сторону противовоспалительного профиля. Эти изменения проявлялись уже в первом триместре (повышенный уровень средней интенсивности флуоресценции [MFI] CD206 в кМо и пМо;  $p < 0,05$ ) и достигали наибольшей выраженности во втором триместре, проявляясь достоверно повышенной экспрессией CD206 (% клеток, MFI) и сниженной экспрессией CCR2 (% клеток,

### Адрес для переписки:

Леплина Ольга Юрьевна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фундаментальной и клинической иммунологии»  
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.  
Тел.: 8 (383) 228-21-01.  
Факс: 8 (383) 222-70-28.  
E-mail: oleplina@mail.ru, ct\_lab@mail.ru

### Address for correspondence:

Olga Yu. Leplina  
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology  
14 Yadrintsevskaya St  
Novosibirsk  
630099 Russian Federation  
Phone: +7 (383) 228-21-01.  
Fax: +7 (383) 222-70-28.  
E-mail: oleplina@mail.ru, ct\_lab@mail.ru

### Образец цитирования:

Н.Г. Бухтуева, О.Ю. Леплина, Е.Я. Шевела,  
М.А. Тихонова, Н.М. Пасман, А.А. Останин,  
Е.Р. Черных «Изменения функционального фенотипа  
циркулирующих моноцитов в динамике беременности»  
// Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 1.  
С. 179-196.  
doi: 10.15789/1563-0625-COT-2990

© Бухтуева Н.Г. и соавт., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

N.G. Bukhtueva, O.Yu. Leplina, E.Ya. Shevela,  
M.A. Tikhonova, N.M. Pasman, A.A. Ostanin, E.R. Chernykh  
“Changes of the functional phenotype of circulating monocytes  
during pregnancy”, *Medical Immunology (Russia)/  
Meditsinskaya Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 1,  
pp. 179-196.  
doi: 10.15789/1563-0625-COT-2990

© Bukhtueva N.G. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.15789/1563-0625-COT-2990

MFI) во всех субпопуляциях моноцитов. В третьем триместре доля CD206<sup>+</sup> кМо по сравнению со вторым триместром снижалась ( $p < 0,05$ ), а относительное содержание CCR2<sup>+</sup> клеток в кМо и пМо повышалось. Характерно, что в первом и третьем триместрах выявленные изменения сочетались с усилением провоспалительного профиля моноцитов, которое в первом триместре было рестриктировано субпопуляцией неклассических моноцитов, а в третьем триместре опосредовалось промежуточными и неклассическими моноцитами. Полученные данные свидетельствуют о вовлеченности моноцитов в регуляцию про- и противовоспалительного баланса в динамике гестации с преобладающим формированием M2-профиля в классических моноцитах в первом и третьем триместрах и всех субпопуляциях моноцитов во 2-м триместре и усилением M1-провоспалительного профиля в промежуточных и неклассических моноцитах в первом и третьем триместрах.

*Ключевые слова:* субпопуляции моноцитов, беременность, иммунная адаптация, M1-ассоциированные маркеры, M2-ассоциированные маркеры, CCR2, CD206

## CHANGES OF THE FUNCTIONAL PHENOTYPE OF CIRCULATING MONOCYTES DURING PREGNANCY

Bukhtueva N.G.<sup>a</sup>, Leplina O.Yu.<sup>b</sup>, Shevela E.Ya.<sup>b</sup>, Tikhonova M.A.<sup>b</sup>, Pisman N.M.<sup>c</sup>, Ostanin A.A.<sup>b</sup>, Chernykh E.R.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> City Hospital No. 1, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>c</sup> Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russian Federation

**Abstract.** Rearrangement of the immune system during pregnancy is a strictly controlled, dynamic process in which the first and third trimesters are, respectively, pro-inflammatory, and anti-inflammatory periods. However, monocyte involvement in regulating the pro/anti-inflammatory balance remains poorly understood. The functional phenotype of monocytes is known to depend on their subsets assessed by CD14 and CD16 expression, and is associated with expression of M1(CCR2)- and M2(CD206) molecules, associated with pro- and anti-inflammatory activity, respectively. Here we have investigated the expression of CCR2 and CD206 in classical (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>, cMo), intermediate (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>, iMo), and non-classical monocytes (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>, nMo) in pregnant women at different gestational ages in comparison with non-pregnant women. The study included 14 pregnant women in the first trimester, 20 in the second trimester, 26 in the third trimester, and 29 fertile non-pregnant women. One-way analysis of variance in these groups revealed significant differences CCR2 and CD206 expression (more pronounced in classical and intermediate monocytes and stronger in relation to CD206 expression). Overall, monocytes from pregnant women had decreased CCR2<sup>-</sup> and increased CD206 expression, suggesting a shift towards an anti-inflammatory profile. These changes appeared in the first trimester (increased CD206 mean fluorescence intensity [MFI] in cMo and iMo,  $p < 0.05$ ) and reached their maximum in the second trimester, manifested by significant increase in CD206 and decrease in CCR2 expression (% of cells, MFI) in all monocyte subsets. In the third trimester, CD206<sup>+</sup> cMo decreased, as compared to the second trimester ( $p < 0.05$ ), and the percentage of CCR2<sup>+</sup> cMo and iMo increased. Of note, these changes in the first and third trimesters were combined with increased pro-inflammatory expression profile of non-classical monocytes which was restricted by the non-classical monocyte subpopulation in the first trimester, then being mediated by intermediate and non-classical monocytes in the third trimester. The data obtained suggest involvement of monocytes in regulation of the pro- and anti-inflammatory balance during pregnancy, with predominant development of the M2 profile in classical monocytes during the first and third trimesters, and in all monocyte subsets over second trimester, along with increase in the M1 proinflammatory profile of intermediate and non-classical monocytes in the first and third trimesters.

*Keywords:* monocyte subsets, pregnancy, immune adaptation, M1-associated markers, M2-associated markers, CCR2, CD206

Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (FGMN 0415-2021-0003 и FGMN 0415-2024-0011).

## Введение

Успешное вынашивание беременности требует подавления иммунного ответа матери против фетальных антигенов при сохранении способности элиминировать инфекционные патогены. Решение этих задач достигается за счет перестройки иммунной системы, проявляющейся в самых общих чертах ослаблением адаптивного и активацией врожденного иммунитета [3]. Считается, что снижение цитотоксической функции лимфоцитов на фоне иммунологической толерантности восполняется активацией клеток врожденного иммунитета и, в частности, моноцитов, способных непосредственно уничтожать патогены [25, 43]. Действительно, наибольшее количество дифференциально экспрессируемых генов со сниженной экспрессией регистрируется в Т-клетках, а с повышенной – в моноцитах [32].

Содержание моноцитов при беременности возрастает, и они характеризуются признаками активации и усилением провоспалительной активности, о чем свидетельствует усиление экспрессии активационных маркеров, повышенная продукция свободных метаболитов кислорода и провоспалительных цитокинов, а также активация генов, ассоциированных с LPS-, AP-1-, IL-18-, IL-1-, MAPK-сигнальными путями [17, 22, 30, 42].

Будучи пластичной популяцией, активированные моноциты в процессе поляризации могут, однако, приобретать не только провоспалительный, но и противовоспалительный фенотип и осуществлять «регуляторную» функцию, направленную на подавление воспаления и реакций адаптивного иммунитета [15, 38]. Выявленный дефицит моноцитов с противовоспалительной/«регуляторной» активностью при аутоиммунной патологии [19, 49] и повышенное содержание при опухолевом росте [28, 31] позволяют предполагать, что «регуляторные» моноциты могут участвовать в ограничении аутоиммунного ответа и поддержании иммунологической толерантности при беременности. Действительно, в отдельных сообщениях приводятся данные о сниженной продукции моноцитами провоспалительных цитокинов [44, 48], повышенной экспрессии генов IL-10 и IDO [29] и активации генов, подавляющих иммунный ответ у беременных [10]. Однако противовоспалительная активность моноцитов при гестации исследована в значительно меньшей степени.

В периферической крови человека моноциты представлены гетерогенной популяцией, которая в соответствии со стандартной классификацией по экспрессии CD14/CD16 включает 3 функционально и количественно различные субпопуляции – классические (кМо, CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>), промежуточные (пМо, CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>) и неклассические (нМо, CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>) моноциты [11, 54]. Среди этих субпопуляций классические и промежуточные моноциты считаются провоспалительными, а неклассические – противовоспалительными, и возрастание при беременности пМо интерпретируется как усиление провоспалительного профиля [17].

Другой классификацией является разделение моноцитов по экспрессии M1- и M2-ассоциированных маркеров. Связь фенотипа с про- и противовоспалительной активностью в наибольшей степени продемонстрирована для макрофагов. Способность активированных *in vitro* макрофагов выполнять оппозитные функции позволила выделить классически активированные провоспалительные (M1) и альтернативно активированные противовоспалительные макрофаги (M2) и охарактеризовать M1- (CCR-2, CD80, CD86) и M2- (CX3CR1, CD163, CD206) ассоциированные маркеры [12, 21, 25]. Позже выяснилось, что циркулирующие моноциты также экспрессируют характерные для M1- и M2-макрофагов маркеры и демонстрируют признаки поляризации, что позволило обозначить их как M1- и M2-подобные моноциты. Изменение M1/M2-баланса моноцитов выявлено при раке, аутоиммунной патологии, хроническом воспалении и старении [13, 35, 50], однако при беременности не исследовалось. Между тем, учитывая важную роль иммунологической толерантности в поддержании беременности и смену провоспалительного и противовоспалительного статуса в ходе беременности [14], можно полагать, что циркулирующие моноциты проявляют не только провоспалительную, но и противовоспалительную активность и баланс M1/M2-фенотипов может играть важную роль в индукции иммунологической толерантности и чередовании иммунологических фаз в ходе гестации.

В настоящей работе мы исследовали экспрессию CCR2 и CD206 в качестве M1- и M2-ассоциированных маркеров в классических, промежуточных и неклассических моноцитах у беременных на различных сроках гестации в сравнении с фертильными небеременными.

## Материалы и методы

Исследование базировалось на обследовании беременных с неосложненной гестацией и фертильных небеременных в качестве контрольной

группы. Отбор в группу беременных проводили на основе следующих критериев: возраст от 18 до 42 лет; одноплодная беременность в естественном цикле. Критериями исключения являлось несоответствие критериям включения, отягощенный акушерский анамнез (наличие привычного невынашивания, развитие преэклампсии, синдрома задержки развития плода в анамнезе); наличие вредных привычек, онкологических и аутоиммунных заболеваний, ожирения 3-4-й стадии, психических расстройств; выявление на момент обследования признаков декомпенсации экстрагенитальной патологии, гестационных осложнений и признаков родовой деятельности, преждевременные роды и патология плода. Группу сравнения составили фертильные небеременные без отягощенного соматического анамнеза в возрасте от 23 до 42 лет, имеющие в анамнезе не менее 1 родов. Забор крови в этой группе осуществляли на 5-10-й день менструального цикла. Исследования проводили после получения от всех участников письменного информированного согласия.

Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли стандартно методом центрифугирования гепаринизированной крови в градиенте плотности фиколла-верографина ( $p = 1,078$ ). Лизис эритроцитов при необходимости проводили раствором VersaLyse (Beckman Coulter, Франция) в соответствии с инструкцией. Оценку классических, промежуточных и неклассических моноцитов проводили по общепринятой методике с использованием PerCP-(HLA-DR), FITC-(CD16) и PacificBlue-(CD14) меченных моноклональных антител (BD PharMingen, США). Относительное содержание  $CCR2^+$  и  $CD206^+$  клеток определяли в гейтах классических, промежуточных и неклассических моноцитов с использованием APC-(CCR2) и PE-(CD206) меченных моноклональных антител. В отдельной серии экспериментов исследовали возможные сочетания экспрессии CCR2 и CD206, оценивая с помощью AlexaFluor 647-(CCR2) и PE-(CD206) меченных моноклональных антител (BioLegend, США) популяции  $CCR2^+CD206^-$ ,  $CCR2^+CD206^+$ ,  $CCR2^-CD206^+$  и  $CCR2^-CD206^-$  клеток в классических, промежуточных и неклассических моноцитов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде медианных значений и квартильного диапазона ( $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$ ). Для выявления значимых различий в группах использовали однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, для сравнения показателей двух выборок – непараметрические критерии U (Манна–Уитни) и W

(Вилкоксона) соответственно для несвязанных и связанных выборок. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Чтобы выяснить, как меняется субпопуляционный состав Мо и экспрессия M1- и M2-ассоциированных молекул в динамике гестации, относительное содержание кМо, пМо и нМо и экспрессию CCR2 и CD206 в этих субпопуляциях исследовали в трех группах беременных со сроками гестации, соответствовавших 1-му, 2-му и 3-му триместрам беременности. Характеристика беременных в указанных группах представлена в таблице 1. В первую группу вошли 14 беременных со сроком гестации от 8 до 13 недель, во вторую – 20 беременных со сроком от 17,5 до 20 недель и в третью – 26 беременных со сроком от 35 до 40 недель. Как видно, сформированные группы были однородны по возрасту, гравидарности и паритету беременности. Анализ соматического статуса не выявил различий по сопутствующей компенсированной экстрагенитальной патологии. Все беременные наблюдались до момента родоразрешения. Частота родоразрешения через Кесарево сечение в группах беременных, обследованных в 1-м и 2-м триместрах, была одинаковой и составляла 35%, а у обследованных в 3-м триместре – 60%. Более высокий показатель хирургического родоразрешения в этой группе объяснялся наличием рубца на матке ( $n = 12$ ), либо необходимостью исключить потужной период ( $n = 4$ ) и не был связан с гестационными осложнениями. Новорожденные у всех обследованных беременных имели удовлетворительное состояние (отсутствие гипоксии,  $\geq 7/8$  баллов по Апгар). Группу сравнения составили 29 здоровых фертильных женщин детородного возраста от 23 до 42 лет.

Сравнительная оценка субпопуляций моноцитов в динамике беременности (табл. 2) выявила возрастание пМо, которое регистрировалось уже в 1-м триместре, и достигало максимума во 2-м триместре, достоверно превышая аналогичный показатель у небеременных и беременных в 1-м триместре. Изменения кМо проявлялись небольшим снижением доли этих клеток в 3-м триместре, которое, однако, не достигало статистической достоверности. Относительное содержание нМо во всех триместрах не отличалось от уровня небеременных.

Анализ экспрессии M1- (CCR2) и M2- (CD206) ассоциированных молекул у 21 женщины контрольной группы показал (табл. 3), что у небеременных наибольшее количество  $CCR2^+$  клеток было сосредоточено в кМо, а наименьшее – в нМо. При этом доля  $CCR2^+$  клеток достоверно различалась между субпопуляциями моноцитов.

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF PREGNANT WOMEN

Параметры Parameters	Беременные женщины Pregnant women			p <sub>U</sub>
	1-й триместр 1 <sup>st</sup> trimester n = 14	2-й триместр 2 <sup>nd</sup> trimester n = 20	3-й триместр 3 <sup>rd</sup> trimester n = 26	
	1	2	3	
Возраст, лет Age, years Me (min-max)	29,5 (21-41)	29,5 (18-39)	30 (19-38)	p <sub>1-2</sub> = 0,98 p <sub>1-3</sub> = 0,89 p <sub>2-3</sub> = 0,84
Срок беременности, недель Pregnancy, weeks Me (min-max)	9 (9-10)	18 (17,5-20,0)	38 (35,0-39,5)	
Количество беременностей Number of pregnancy Me (min-max)	2 (1-4)	1,5 (1-2)	2 (1-4)	p <sub>1-2</sub> = 0,31 p <sub>1-3</sub> = 0,97 p <sub>2-3</sub> = 0,18
Паритет родов Childbirth parity Me (min-max)	1,5 (1-3)	1 (1-2)	2 (1-2)	p <sub>1-2</sub> = 0,23 p <sub>1-3</sub> = 0,91 p <sub>2-3</sub> = 0,20
Компенсированная экстрагенитальная патология, n (%) Compensated extragenital pathology, n (%)				p <sub>FET</sub>
Частота в целом по группе Extragenital pathology rate	9/14 (64%)	16/20 (80%)	20/26 (77%)	p <sub>1-2</sub> = 0,74 p <sub>1-3</sub> = 0,22 p <sub>2-3</sub> = 0,13
Ожирение 1-2-й ст. Obesity stage 1-2	1 (7%)	2 (10%)	3 (11%)	p <sub>1-2</sub> = 0,53 p <sub>1-3</sub> = 0,63 p <sub>2-3</sub> = 0,91
Гипертоническая болезнь 1-й ст. Hypertonic disease stage 1	1 (7%)	1 (5%)	1 (3%)	
Субклинический гипотиреоз Subclinical hypothyroidism	0	3 (15%)	2 (7%)	
Хронический пиелонефрит Chronic pyelonephritis	0	1 (5%)	2 (7%)	
Хронический гастрит Chronic gastritis	1 (7%)	1 (5%)	1 (3%)	
Другая патология Another pathology	6 (43%)	8 (40%)	11 (42%)	
Кесарево сечение, n (%) Cesarean section, n (%)	5 (35%)	7 (35%)	16 (60%)	

Примечание. p – достоверность различий. p<sub>U</sub> – критерий Манна-Уитни; p<sub>FET</sub> – точный критерий Фишера.

Note. p, significance of differences; p<sub>U</sub>, Mann-Whitney U test; p<sub>FET</sub>, Fisher's exact test.

Так, относительное содержание CCR2<sup>+</sup> клеток в пМо было достоверно ниже, чем в кМо, а доля CCR2<sup>+</sup> клеток в нМо – ниже, чем в пМо и кМо. Различия в экспрессии CCR2 проявлялись также при оценке средней интенсивности флуоресценции CCR2 (MFI). Уровни MFI CCR2 были наибольшими в кМо и наименьшими в нМо, однако различия в интенсивности экспрессии CCR2 между субпопуляциями моноцитов в этом случае проявлялись на уровне выраженных тенденций. Содержание CD206<sup>+</sup> клеток было наибольшим в

субпопуляциях пМо и нМо, достоверно превышая уровень этих клеток в кМо. Интенсивность экспрессии CD206 в нМо была также достоверно выше, чем в пМо.

Чтобы выяснить, меняется ли в ходе беременности экспрессия CCR2 и CD206, был проведен однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса (табл. 4), характеризующий различия медиан анализируемых параметров в 4 группах, включая небеременных и беременных в 1-м, 2-м и 3-м триместрах. Как видно, относительное

ТАБЛИЦА 2. СУБПОПУЛЯЦИИ МОНОЦИТОВ В ДИНАМИКЕ БЕРЕМЕННОСТИ

TABLE 2. MONOCYTE SUBSETS DURING PREGNANCY

Субпопуляции Мо (%) Mo subsets (%)	Фертильные небеременные Fertile non-pregnant n = 21	Беременные Pregnant			p <sub>U</sub>
		1-й триместр 1 <sup>st</sup> trimester n = 14	2-й триместр 2 <sup>nd</sup> trimester n = 19	3-й триместр 3 <sup>rd</sup> trimester n = 22	
	0	1	2	3	
кМо (сМо) CD14 <sup>+</sup> 16 <sup>-</sup>	90 (88-93)	92 (88-93) p <sub>0-1</sub> = 0,61	91 (87-92) p <sub>0-2</sub> = 0,81	88 (84-90) p <sub>0-3</sub> = 0,2	p <sub>1-3</sub> = 0,13 p <sub>1-2</sub> = 0,41 p <sub>2-3</sub> = 0,32
пМо (iМо) CD14 <sup>+</sup> 16 <sup>+</sup>	2,6 (2,1-4,5)	3,3 (2,7-4,4) p <sub>0-1</sub> = 0,26	4,9 (4,0-6,5) p <sub>0-2</sub> = 0,003	4,2 (2,6-6,0) p <sub>0-3</sub> = 0,09	p <sub>1-3</sub> = 0,42 p <sub>1-2</sub> = 0,035 p <sub>2-3</sub> = 0,22
нМо (nМо) CD14 <sup>+</sup> 16 <sup>+</sup>	2,6 (1,5-3,6)	2,3 (1,5-2,9) p <sub>0-1</sub> = 0,51	2,1 (2,0-2,9) p <sub>0-2</sub> = 0,58	2,8 (1,6-4,6) p <sub>0-3</sub> = 0,5	p <sub>1-3</sub> = 0,24 p <sub>1-2</sub> = 0,95 p <sub>2-3</sub> = 0,30

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>); p<sub>U</sub> – достоверность различий между группами; U – критерий Манна–Уитни.

Note. Data are presented as median (Me) and interquartile range (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>); p<sub>U</sub> – the significance of the differences between groups; Mann–Whitney U test.

содержание CCR2<sup>+</sup>Мо между анализируемыми группами достоверно различалось, причем уровни этих клеток у беременных были ниже, чем у небеременных. Наиболее выраженные различия в содержании CCR2<sup>+</sup> клеток регистрировались в субпопуляции кМо и пМо, и менее выраженные, но тем не менее статистически значимые – в субпопуляции нМо. Изменения в содержании

CD206<sup>+</sup> клеток при беременности были выражены еще в большей степени. Причем доля этих клеток у беременных была в целом выше, чем у небеременных. Аналогично CCR2, различия в содержании CD206<sup>+</sup> клеток в кМо и пМо были более выраженными, чем в нМо.

Учитывая достоверные изменения в экспрессии CCR2 и CD206 в ходе гестации, на следу-

ТАБЛИЦА 3. ЭКСПРЕССИЯ CCR2 И CD206 В СУБПОПУЛЯЦИЯХ МОНОЦИТОВ В ГРУППЕ НЕБЕРЕМЕННЫХ

TABLE 3. CCR2 AND CD206 EXPRESSION IN THE THE MONOCYTE SUBSETS IN THE NON-PREGNANT GROUP

Параметры Parameters		Субпопуляции моноцитов Mo subsets		
		кМо (сМо)	пМо (iМо)	нМо (nМо)
		1	2	3
CCR2 (M1)	%	97 (88-99)	75 (58-98) p <sub>1-2</sub> = 0,0033	69 (44-87) p <sub>1-3</sub> = 0,0028 p <sub>2-3</sub> = 0,0034
	MFI	5230 (1880-8340)	4825 (2810-6000) p <sub>1-2</sub> = 0,05	3860 (2480-4520) p <sub>1-3</sub> = 0,08 p <sub>2-3</sub> = 0,14
CD206 (M2)	%	4,1 (2,1-7,7)	10 (8,4-16,0) p <sub>1-2</sub> = 0,0015	14 (7,1-19,0) p <sub>1-3</sub> = 0,0035 p <sub>2-3</sub> = 0,43
	MFI	1210 (760-1730)	830 (716-1430) p <sub>1-2</sub> = 0,17	1200 (790-1860) p <sub>1-3</sub> = 0,59 p <sub>2-3</sub> = 0,023

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>); p – достоверность различий между группами; W – парный критерий Вилкоксона.

Note. Data are presented as median (Me) and interquartile range (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>). p, the significance of the differences between groups; Wilcoxon matched pairs test.

ТАБЛИЦА 4. ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ CCR2 И CD206 В СУБПОПУЛЯЦИЯХ МОНОЦИТОВ В ХОДЕ БЕРЕМЕННОСТИ

TABLE 4. CHANGES OF CCR2 AND CD206 EXPRESSION IN THE MONOCYTE SUBSETS DURING PREGNANCY

Группы Groups	CCR2 <sup>+</sup> клетки (%, Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )) CCR2 <sup>+</sup> cells (%, Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> ))			CD206 <sup>+</sup> клетки (%, Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )) CD206 <sup>+</sup> cells (%, Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> ))		
	кМо сМо	пМо iМо	нМо nМо	кМо сМо	пМо iМо	нМо nМо
Небеременные Non-pregnant	97 (88-99)	75 (58-98)	69 (44-87)	4,1 (2,1-7,7)	10 (8,4-16,0)	14 (7,1-19,0)
Беременные: 1-й триместр Pregnant: 1 <sup>st</sup> trimester	92 (68-99)	68 (48-96)	44 (35-62)	2,1 (2-5)	9,5 (6-15)	8,3 (6-13)
2-й триместр 2 <sup>nd</sup> trimester	63 (56-85)	50 (37-60)	45 (31-51)	14 (9-21)	16 (14-20)	15 (10-19)
3-й триместр 3 <sup>rd</sup> trimester	68 (52-86)	61 (59-70)	57 (44-67)	9,7 (7-10)	26 (18-31)	23 (13-26)
ANOVA	p = 0,0015	p = 0,009	p = 0,037	p = 0,0000	p = 0,0000	p = 0,009
	H = 15,4	H = 11,4	H = 8,5	H = 29,8	H = 22,8	H = 11,6

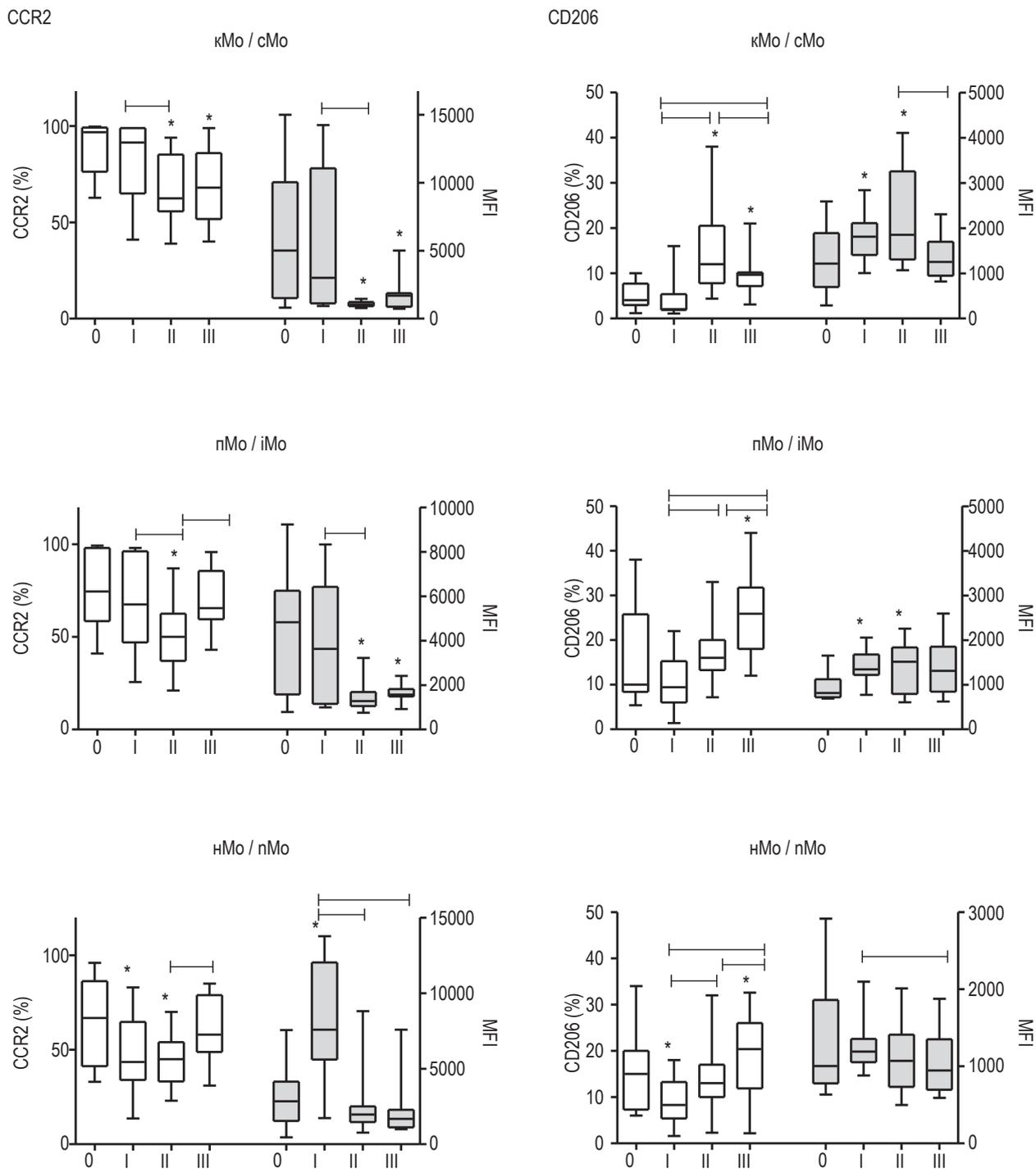
Примечание. H – критерий Краскела–Уоллиса.

Note. H, Kruskal–Wallis test.

ющем этапе мы провели попарное сравнение относительного содержания CCR2<sup>+</sup> и CD206<sup>+</sup> клеток между группами небеременных и беременных, обследованных в 1-м, 2-м и 3-м триместрах (рис. 1). При этом наряду с относительным содержанием клеток сравнивались различия в интенсивности экспрессии (MFI) молекул CCR2 и CD206. Изменения в экспрессии CCR2 в 1-м триместре выявлялись только в субпопуляции нМо в виде 2-кратного усиления интенсивности экспрессии данного маркера, которое сочеталось со снижением доли CCR2<sup>+</sup> нМо. Во 2-м триместре наблюдалось снижение содержания CCR2<sup>+</sup> клеток в субпопуляциях кМо и пМо, что подтверждалось достоверно меньшим их содержанием по сравнению с таковым у беременных в 1-м триместре и небеременных. Доля CCR2<sup>+</sup> клеток в нМо по сравнению с 1-м триместром не менялась, оставаясь сниженной. Кроме того, CCR2<sup>+</sup> клетки во всех субпопуляциях Мо во 2-м триместре характеризовались сниженными показателями MFI, уровни которых были ниже аналогичных показателей беременных в 1-м триместре и небеременных. В 3-м триместре отмечалось усиление экспрессии CCR2 в сравнении со 2-м триместром. В кМо это проявлялось увеличением интенсивности экспрессии CCR2 до нижнего порога данного показателя у небеременных, тогда как относительное содержание CCR2<sup>+</sup> клеток значимо не менялось, оставаясь сниженным (в сравнении с небеременными). В то же время

в пМо и нМо отмечалось достоверное возрастание доли CCR2<sup>+</sup> клеток до уровня небеременных. Таким образом, изменения в содержании CCR2<sup>+</sup> клеток в различных субпопуляциях Мо имели свою динамику. В кМо содержание этих клеток снижалось во 2-м триместре и сохранялось сниженным в 3-м триместре, в пМо – также уменьшалось во 2-м триместре, но восстанавливалось в 3-м триместре; в нМо – уменьшалось уже в 1-м триместре, сохранялось на этом уровне во 2-м триместре и восстанавливалось до уровня небеременных в 3-м триместре.

Изменения в содержании CD206<sup>+</sup>Мо регистрировались уже в 1-м триместре. Несмотря на снижение доли CD206<sup>+</sup> клеток в нМо (самой малочисленной субпопуляции Мо), интенсивность экспрессии CD206 в доминирующей по численности субпопуляции кМо, а также в пМо по сравнению с аналогичными показателями небеременных достоверно возрастала. Во втором триместре относительное количество CD206<sup>+</sup> клеток во всех субпопуляциях увеличивалось, достоверно превышая уровень таковых в 1-м триместре. При этом доля CD206<sup>+</sup> кМо статистически значимо, а CD206<sup>+</sup> пМо – на уровне выраженного тренда превышала содержание таковых у небеременных. Интенсивность экспрессии CD206 в субпопуляциях Мо сохранялась на уровне первого триместра. В 3-м триместре содержание CD206<sup>+</sup> клеток и интенсивность экспрессии CD206 в кМо (по сравнению со 2-м триместром) достоверно сни-



**Рисунок 1. Экспрессия CCR2 и CD206 в субпопуляциях моноцитов в динамике беременности**

Примечание. Содержание CCR2<sup>+</sup> и CD206<sup>+</sup> клеток (%) и интенсивность экспрессии (MFI) в субпопуляциях кМо, пМо и нМо представлены в виде медиан, интерквартильного диапазона (боксы) и диапазона «мин-макс». Анализируемые группы – небеременные (0), беременные в 1-м (1), 2-м (2) и 3-м (3) триместрах. \* – достоверность различий с группой небеременных,  $p_U < 0,05$ , U-критерий Манна–Уитни, — — достоверность различий между группами беременных,  $p_W < 0,05$ , W-парный критерий Вилкоксона.

Figure 1. CCR2 and CD206 expression in monocyte subsets during pregnancy

Note. The content of CCR2<sup>+</sup> and CD206<sup>+</sup> cells (%) and the intensity of expression (mean fluorescence intensity, MFI) in the cMo, iMo and nMo subsets are presented as median, the interquartile range (IQR, boxes) and the Min-Max ranges. Analyzed groups are non-pregnant (0), pregnant in the 1<sup>st</sup> (1), 2<sup>nd</sup> (2) and 3<sup>rd</sup> (3) trimesters. \*, the significance of the differences with the non-pregnant group,  $p_U < 0.05$ , Mann–Whitney U test, — —, the significance of the differences between groups of pregnant women,  $p_W < 0.05$ , Wilcoxon matched pairs test.

жались. Тем не менее доля этих клеток все еще оставалась повышенной, превышая уровень небеременных. В то же время в субпопуляциях пМо и нМо содержание CD206<sup>+</sup> клеток продолжало увеличиваться, достигая в 3-м триместре наибольших значений и превышая уровень таковых в группах небеременных, а также беременных в 1-м и 2-м триместрах. Таким образом, в кМо и пМо увеличение экспрессии CD206<sup>+</sup> клеток наблюдалось, начиная с 1-го триместра, и достигало наибольшего уровня во 2-м (для кМо) и 3-м (для пМо) триместрах, тогда как в нМо – про-градиентному возрастанию CD206<sup>+</sup> клеток во 2-м и 3-м триместрах предшествовало транзитное снижение этих клеток в 1-м триместре.

Учитывая разнонаправленные изменения в экспрессии CCR2 и CD206 и различную динамику этих изменений в субпопуляциях моноцитов, далее проанализировали, как в ходе гестации меняется индекс соотношения CCR2/CD206-клеток в качестве интегрального показателя баланса моноцитов с M1- и M2-подобным фенотипом. Однофакторный дисперсионный анализ продемонстрировал, что небеременные и беременные на разных сроках гестации характеризовались достоверными различиями индекса CCR2/CD206. Эти различия наиболее ярко проявлялись в субпопуляции кМо (H = 26,1; p = 0,0000) и пМо (H = 21,5; p = 0,0001) и в виде тенденции – в субпопуляции нМо (H = 6,4; p = 0,09). Проведенное далее попарное сравнение анализируемых индексов между группами показало, что в 1-м триместре, CCR2/CD206 со-

отношение в кМо и нМо умеренно возрастало, не достигая статистической значимости. В то же время во 2-м и 3-м триместрах этот показатель был достоверно ниже, чем в 1-м триместре, что было наиболее выражено в субпопуляции кМо (табл. 5).

Согласно данным литературы изменения иммунной системы при гестации носят динамичный характер с чередованием 3 фаз – воспалительной, противовоспалительной и снова воспалительной, соответствующих в целом триместрам беременности [14]. Поскольку CCR2/CD206 соотношение отражает баланс M1/M2-профилей моноцитов, обладающих соответственно про- и противовоспалительной активностью, снижение индекса CCR2/CD206 в субпопуляциях моноцитов во 2-м триместре свидетельствует о сдвиге баланса в сторону M2-фенотипа и участия моноцитов в формировании противовоспалительного статуса.

Теоретически снижение индекса CCR2/CD206 может быть обусловлено уменьшением CCR2<sup>+</sup> клеток, увеличением CD206<sup>+</sup> клеток, либо одновременным уменьшением CCR2<sup>+</sup> и увеличением CD206<sup>+</sup> моноцитов. Согласно представленным выше данным (рис. 1), переход из 2-го в 3-й триместр сопровождался достоверным снижением доли CD206<sup>+</sup> клеток в кМо в отсутствие значимых изменений в содержании CCR2<sup>+</sup> клеток, тогда как в субпопуляциях пМо и нМо – манифестировал возрастанием доли CCR2<sup>+</sup> клеток. Увеличение относительного содержания CCR2<sup>+</sup> клеток в последнем случае сочеталось с одно-

ТАБЛИЦА 5. CCR2/CD206-СОТНОШЕНИЕ В СУБПОПУЛЯЦИЯХ МОНОЦИТОВ В ДИНАМИКЕ БЕРЕМЕННОСТИ

TABLE 5. CCR2/CD206 RATIO IN THE MONOCYTE SUBSETS DURING PREGNANCY

	CCR2/CD206 Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )				
	Небеременные Non-pregnant	1-й триместр 1 <sup>st</sup> trimester	2-й триместр 2 <sup>nd</sup> trimester	3-й триместр 3 <sup>rd</sup> trimester	p <sub>w</sub>
		1	2	3	
кМо сМо	20 (10-28)	28 (18-44) p = 0,22	4,7 (2,7-11,0) p = 0,0003	6,8 (4,4-9,9) p = 0,007	p <sub>1-3</sub> = 0,002 p <sub>1-2</sub> = 0,00003 p <sub>2-3</sub> = 0,18
пМо iМо	7,9 (5,1-11,0)	6,2 (4,9-11) p = 0,98	3,3 (1,8-5,4) p = 0,003	2,6 (2,3-3,3) p = 0,005	p <sub>1-3</sub> = 0,0002 p <sub>1-2</sub> = 0,0007 p <sub>2-3</sub> = 0,74
нМо nМо	4,3 (2,2-12,0)	5,4 (4,5-6,8) p = 0,23	2,8 (2,3-5,1) p = 0,45	3,0 (2,1-3,7) p = 0,22	p <sub>1-3</sub> = 0,006 p <sub>1-2</sub> = 0,02 p <sub>2-3</sub> = 0,73

Примечание. p – достоверность различий по сравнению с группой небеременных; p<sub>1-3</sub>, p<sub>1-2</sub> и p<sub>2-3</sub> – достоверность различий между группами беременных с различным сроком гестации. W – парный критерий Вилкоксона.

Note. p, the significance of the differences with the non-pregnant group; p<sub>1-3</sub>, p<sub>1-2</sub> and p<sub>2-3</sub>, the significance of the differences between groups of pregnant women with different gestation period; W, Wilcoxon matched pairs test.

ТАБЛИЦА 6. КОЭКСПРЕССИЯ CCR2 И CD206 В СУБПОПУЛЯЦИЯХ МОНОЦИТОВ

TABLE 6. CCR2 AND CD206 CO-EXPRESSION IN MONOCYTE SUBSETS

Группы Groups	Субпопуляции моноцитов Monocyte subsets			P <sub>w</sub>		
	кМо сМо	пМо iМо)	нМо nМо	1-2	1-3	2-3
	1	2	3			
<b>CCR2<sup>+</sup>CD206<sup>-</sup> (%)</b>						
Небеременные Non-pregnant	71 (68-75)	52 (46-61)	49 (41-52)	0,012	0,012	0,65
Беременные Pregnant	60 (51-62) p = 0,007	48 (46-49) p = 0,25	43 (36-53) p = 0,56	0,007	0,007	0,33
<b>CCR2<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup> (%)</b>						
Небеременные Non-pregnant	2,1 (1,8-4,8)	10 (6,7-13,0)	12 (7,9-12,0)	0,012	0,012	0,59
Беременные Pregnant	8,7 (7,1-12,0) p = 0,01	16 (15-27) p = 0,005	15 (12-17) p = 0,27	0,01	0,015	0,21
<b>CCR2<sup>-</sup>CD206<sup>+</sup> (%)</b>						
Небеременные Non-pregnant	0,95 (0,25-2,50)	4,5 (2,4-10,0)	5,5 (3,6-15,0)	0,012	0,018	0,1
Беременные Pregnant	4,2 (2,9-7,0) p = 0,005	7 (5,2-11,0) p = 0,33	8,2 (8-12) p = 0,23	0,11	0,12	0,4
<b>CCR2<sup>-</sup>CD206<sup>-</sup> (%)</b>						
Небеременные Non-pregnant	22 (18-28)	30 (28-33)	30 (26-37)	0,017	0,018	0,99
Беременные Pregnant	26 (21-40) p = 0,44	17 (15-30) p = 0,08	21 (17-38) p = 0,27	0,12	0,77	0,12
<b>% CCR2<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup> коэкспрессирующих клеток в популяции CCR2<sup>+</sup> Мо</b> % CCR2 <sup>+</sup> CD206 <sup>+</sup> co-expressing cells in the CCR2 <sup>+</sup> Mo subset						
Небеременные Non-pregnant	3 (2,3-6,4)	16 (11-22)	19 (13-30)	0,012	0,018	0,035
Беременные Pregnant	15 (10-19) p = 0,004	31 (25-37) p = 0,005	25 (21-39) p = 0,25	0,007	0,008	0,37

Примечание. Представлены данные экспрессии и коэкспрессии CCR2 и CD206 в субпопуляциях моноцитов небеременных (n = 8) и беременных (n = 9) в 3-м триместре; p – достоверность различий с аналогичным показателем небеременных, U – критерий Манна–Уитни; p<sub>w</sub> – достоверность различий между субпопуляциями моноцитов, W – парный критерий Вилкоксона.

Note. Data of CCR2 and CD206 expression and co-expression are presented in monocyte subsets of non-pregnant (n = 8) and pregnant women (n = 9) in the 3<sup>rd</sup> trimester; p, the significance of the differences with a similar parameter of non-pregnant, Mann-Whitney U test; p<sub>w</sub>, the significance of the differences between monocyte subsets, Wilcoxon matched pairs test.

временным возрастанием относительного содержания CD206<sup>+</sup> клеток. Эти данные, с одной стороны, объясняют, почему умеренное возрастание индекса CCR2/CD206, наблюдаемое в 3-м триместре в кМо, не выявлялось в пМо и нМо, а с другой стороны – свидетельствуют о том, что усиление воспалительного потенциала в различных субпопуляциях Мо происходит различными путями, в частности в кМо – за счет снижения экспрессии CD206, а в субпопуляциях пМо и нМо – за счет увеличения экспрессии CCR2.

При этом оставалось неясным, с чем связано одновременное возрастание CD206<sup>+</sup> клеток в субпопуляциях пМо и нМо – либо с присутствием в компартменте циркулирующих моноцитов клеток с промежуточным M1/M2-фенотипом, одновременно коэкспрессирующих CCR2 и CD206, или с одновременным компенсаторным возрастанием CD206<sup>+</sup>M2-клеток на фоне увеличения CCR2<sup>+</sup>M1-моноцитов.

Чтобы проверить это предположение, на следующем этапе проанализировали различные

комбинации экспрессии CCR2 и CD206 у фертильных небеременных и сравнили эти показатели с аналогичными параметрами беременных в 3-м триместре (табл. 6). В процессе анализа оценивалось относительное содержание четырех типов клеток (CCR2<sup>+</sup>CD206<sup>-</sup>, CCR2<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup>, CCR2<sup>-</sup>CD206<sup>+</sup> и CCR2<sup>-</sup>CD206<sup>-</sup> клеток) в субпопуляциях моноцитов и доля дабл-позитивных клеток среди всех CCR2-позитивных моноцитов.

Анализ фенотипов моноцитов в группе небеременных показал, что наряду с клетками с изолированной экспрессией CCR2 (CCR2<sup>+</sup>CD206<sup>-</sup>) и CD206 (CCR2<sup>-</sup>CD206<sup>+</sup>) во всех субпопуляциях моноцитов присутствовали дабл-позитивные клетки со смешанным фенотипом (CCR2<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup>) и дабл-негативные (CCR2<sup>-</sup>CD206<sup>-</sup>) клетки. Относительное содержание CCR2<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup> клеток было наиболее высоким в субпопуляциях пМо и нМо и достоверно превышало уровень таковых в кМо. Удельный вес этих клеток среди общей популяции CCR2<sup>+</sup> клеток в пМо и нМо был достоверно выше, чем в кМо. Характерно, что относительное содержание CCR2<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup> клеток в пМо и нМо двукратно превышало уровень CCR2<sup>-</sup>CD206<sup>+</sup> клеток. Т. е. две трети CD206-позитивных пМо и нМо были представлены моноцитами со смешанным M1/M2-фенотипом и только одна треть имеет фенотип M2-моноцитов.

В группе беременных, обследованных в третьем триместре, значительная часть CD206-экспрессирующих моноцитов была также представлена клетками со смешанным фенотипом. Содержание этих клеток в промежуточных и неклассических моноцитах было достоверно выше, чем в кМо, и во всех субпопуляциях моноцитов практически двукратно превышало долю CCR2<sup>-</sup>CD206<sup>+</sup> клеток. При этом повышенное содержание CD206-экспрессирующих клеток в третьем триместре в кМо было обусловлено увеличением моноцитов как со смешанным M1/M2 (CCR2<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup>), так и M2 (CCR2<sup>-</sup>CD206<sup>+</sup>) фенотипом, тогда как в пМо – экспансией клеток преимущественно со смешанным фенотипом. Увеличение последних объясняет описанное нами в третьем триместре одновременное увеличение популяций CCR2<sup>+</sup> и CD206<sup>+</sup> клеток при их изолированной оценке (см. рис. 1). В свою очередь сниженное содержание CCR2<sup>+</sup> клеток в кМо в 3-м триместре, судя по полученным данным, связано исключительно с меньшим содержанием моноцитов с M1-фенотипом (CCR2<sup>+</sup>CD206<sup>-</sup>). Другой особенностью пМо у беременных в третьем триместре является меньшее (на уровне выраженного тренда) содержание дабл-негативных (CCR2<sup>-</sup>CD206<sup>-</sup>) клеток, что может указывать на более интенсивную поляризацию этой субпопуляции моноцитов при гестации.

## Обсуждение

Адаптация иммунной системы при беременности представляет строго контролируемый динамический процесс, который включает 3 иммунологических фазы, соответствующие триместрам беременности – воспалительную фазу (на этапе имплантации эмбриона и ранней плацентации); противовоспалительную фазу (на стадии быстрого роста плода) и снова воспалительную фазу (в период подготовки к родам) [14, 26]. В настоящей работе мы попытались оценить вовлеченность моноцитов в обеспечение динамичных изменений баланса между воспалительным и противовоспалительным статусом, исследуя фенотипические профили моноцитов в динамике беременности.

При оценке субпопуляций Мо с использованием стандартной классификации по экспрессии CD14/CD16-молекул [54], мы выявили повышенное содержание пМо (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>), наиболее выраженное во 2-м триместре беременности, что хорошо согласуется с данными литературы [16]. Однако это не отражало смены иммунологических фаз в ходе гестации. Поэтому для дальнейшего изучения про- и противовоспалительных профилей моноцитов мы исследовали экспрессию хемокинового рецептора CCR2 и скавенджер рецептора CD206 в качестве молекул, ассоциированных с M1/провоспалительным и M2/противовоспалительным фенотипом, соответственно. Присутствие M1- и M2-ассоциированных молекул на циркулирующих моноцитах и их связь с про- и противовоспалительным потенциалом макрофагов/моноцитов позволили охарактеризовать изменения M1/M2-баланса при многих патологиях – сахарном диабете, ревматоидном артрите, геморрагической лихорадке, атеросклерозе, раке [18, 21, 33, 50], однако баланс M1/M2-моноцитов в динамике гестации ранее не исследовался.

Оценка CCR2<sup>+</sup> и CD206<sup>+</sup> клеток в субпопуляциях классических, промежуточных и неклассических моноцитов в группе фертильных небеременных показала, что доля CCR2<sup>+</sup> клеток была наибольшей в кМо, а максимальное содержание CD206<sup>+</sup> клеток выявлялось в субпопуляции нМо. Учитывая, что кМо участвуют в индукции/поддержании воспалительной реакции, а нМо вовлечены в разрешение воспаления [27], полученные данные косвенно подтверждают принадлежность CCR2<sup>+</sup> и CD206<sup>+</sup> клеток к моноцитам с соответственно про- и противовоспалительным фенотипом.

Сравнение относительного содержания CCR2- и CD206-клеток в 4 группах, включающих небеременных и беременных, обследованных в 1-м, 2-м и 3-м триместрах, показало, что экс-

прессия CCR2 и CD206 в ходе гестации подвержена достоверным изменениям, которые судя по данным однофакторного дисперсионного анализа, происходят во всех субпопуляциях моноцитов с наибольшей выраженностью в кМо и пМо и сильнее проявляются в отношении экспрессии CD206. Связанные с гестацией изменения в целом проявлялись снижением экспрессии CCR2 и возрастанием экспрессии CD206 и свидетельствовали о смещении баланса в сторону моноцитов с М2-фенотипом. Эти изменения были наиболее выражены во 2-м триместре, проявляясь однотипно во всех субпопуляциях моноцитов снижением доли CCR2<sup>+</sup> клеток и интенсивности экспрессии CCR2 (в сравнении с аналогичными показателями небеременных и беременных в 1-м триместре) и возрастанием CD206<sup>+</sup> клеток (по сравнению с 1-м триместром), и обуславливали достоверное снижение соотношения CCR2<sup>+</sup>/CD206<sup>+</sup> клеток во всех субпопуляциях Мо в сравнении с таковыми в 1-м триместре, а для классических и промежуточных Мо также по сравнению с небеременными, что подтверждало универсальный характер смещения М1/М2-баланса в сторону противовоспалительного профиля.

Согласно данным литературы, быстрый рост плода во 2-м триместре соответствует противовоспалительной фазе иммунной перестройки, необходимой для поддержания иммунологической толерантности и во многом опосредуется локальными механизмами, в том числе децидуальными М2-макрофагами [52]. В то же время изменения моноцитов при беременности описываются в ключе активированного статуса и усиления провоспалительной активности. На это указывает характерное для воспалительных заболеваний возрастание пМо [27], экспрессия активационных маркеров и возрастание в сыворотке растворимых рецепторов (CD14, CD163), а также повышенная продукция активных метаболитов кислорода и провоспалительных цитокинов [17, 40, 45]. Считается, что указанные изменения, являясь компенсаторной реакцией усиления врожденного иммунитета на фоне ослабления реакций адаптивного иммунитета, прогредиентно возрастают по мере развития беременности [32]. Вместе с тем рядом авторов отмечается снижение продукции моноцитами провоспалительных цитокинов [40], особенно после 1-го триместра беременности [53], толерогенный статус моноцитов [16] и повышенная экспрессия иммуносупрессивных факторов [29], что свидетельствует об усилении М2-фенотипа.

Полученные нами результаты указывают на то, что функциональная перестройка миелоидных клеток происходит не только на локальном, но и системном уровне. При этом нами впервые

показано, что во 2-м триместре беременности изменения фенотипических профилей в классических, промежуточных и неклассических моноцитах имеют однотипный характер, проявляясь уменьшением клеток с М1-фенотипом и одновременным возрастанием клеток с М2-фенотипом. В настоящем исследовании мы не оценивали внутриклеточную продукцию про- и противовоспалительных цитокинов в популяциях CCR2- и CD206-экспрессирующих моноцитов, что является ограничением этого исследования. Тем не менее, согласно данным литературы, CD206-экспрессирующие моноциты отличаются от CCR2<sup>+</sup> клеток более низкой продукцией TNF $\alpha$  и IL-6, большей фагоцитарной активностью и меньшей способностью к трансэндотелиальной миграции [19], а возрастание экспрессии CCR2 в кМо при старении ассоциировано со снижением экспрессии аргиназы и коингибиторных молекул [9]. Кроме того, недавно нами показано, что моноциты беременных характеризуются повышенной экспрессией тирозинкиназы Мер и аргиназы-1 [1], т. е. маркеров, которые являются ключевыми медиаторами и драйверами противовоспалительной и иммуносупрессорной активности миелоидных клеток [8, 37, 47]. Причем эти молекулы причастны к подавлению антигенпрезентирующей (в частности аллостимуляторной) активности М2-клеток [2]. Указанные факты позволяют рассматривать CCR2<sup>+</sup> и CD206<sup>+</sup> клетки как моноциты с про- и противовоспалительным фенотипами и интерпретировать выявленные нами изменения в экспрессии CCR2 и CD206 как свидетельство изменений М1/М2-баланса в сторону усиления противовоспалительного профиля моноцитов.

Важно отметить, что в отличие от 2-го триместра, сопряженного с формированием иммунологической толерантности, 1-я и 3-я иммунологические фазы являются воспалительными процессами [14]. Поэтому оценка моноцитов в эти сроки позволяет проанализировать значимость изменений М1/М2-баланса в формировании воспалительного статуса. Согласно полученным нами данным, усиление провоспалительного потенциала в 1-м триместре было рестриктировано минорной субпопуляцией нМо, в которой отмечалось выраженное усиление экспрессии CCR2 (MFI) и снижение относительного содержания CD206<sup>+</sup> клеток. В то же время в преобладающих по численности кМо и субпопуляции пМо регистрировалось достоверное возрастание экспрессии CD206 (MFI), свидетельствующее о раннем начале формирования противовоспалительного фенотипа. Т. е., если в нМо происходило смещение в сторону усиления М1-фенотипа, то в кМо – в сторону М2-фенотипа. Разнонаправленные изменения про- и противовоспалительного про-

филей в различных субпопуляциях Мо описано в литературе при старении, когда снижение экспрессии M2-ассоциированной молекулы CD163 в кМо сочетается с одновременным увеличением CD163<sup>+</sup> клеток в нМо [13]. В 1-м триместре беременности наблюдается иная ситуация – усиление M1-фенотипа в нМо и M2-фенотипа в классических и промежуточных моноцитах, что может быть связано с выполнением одновременно двух задач – поддержанием умеренно-выраженного воспалительного статуса, что опосредуется нМо, и ограничением избыточного воспалительного ответа, что контролируется кМо.

В настоящей работе мы также показали, что смещение M1/M2-баланса в сторону провоспалительного фенотипа в 3-м триместре (по сравнению со 2-м триместром) проявлялось в кМо – снижением экспрессии CD206, а в пМо и нМо – возрастанием экспрессии CCR2. При этом доля CD206<sup>+</sup> кМо оставалась повышенной, а содержание CCR2<sup>+</sup> пМо и нМо восстанавливалось до уровня небеременных. Усиление экспрессии CCR2<sup>+</sup> в пМо и нМо поддерживает гипотезу о большей детерминированности CD16<sup>+</sup> неклассических моноцитов к поляризации в сторону провоспалительного фенотипа. Выявленное нами усиление провоспалительного потенциала моноцитов в 3-м триместре согласуется с данными других авторов, продемонстрировавших возрастание стимулированной продукции провоспалительных цитокинов, в частности IL-12 [40], и экспрессии провоспалительных генов в моноцитах в конце беременности [10].

Изменения M1/M2-баланса в ходе беременности охарактеризованы на локальном уровне на границе «мать – плод». В период имплантации макрофаги имеют M1-фенотип, а после внедрения трофобласта в строму матки приобретают M1/M2-фенотип, который сохраняется до завершения плацентации (начало 2-го триместра), когда сосудистая сеть матки подвергается ремоделированию с целью установления адекватного кровоснабжения плаценты и плода. Далее (2-й триместр) происходит смещение баланса в сторону M2-макрофагов, предотвращающих отторжение плода в период его быстрого роста. Перед родами (3-й триместр) макрофаги снова приобретают M1-фенотип и играют ключевую роль в поддержании воспалительного процесса, способствующего сокращению матки, изгнанию плода, отторжению плаценты и involуции матки [52].

Об ассоциированных с беременностью системных изменениях M1/M2-баланса моноцитов известно гораздо меньше. Так, показано, что экспрессия CCR2 на моноцитах снижается при беременности [6], однако в третьем триместре значительно увеличивается в сравнении с первым и вторым триместром [51], что в целом согласуется

с нашими данными. Bjorkander S. и соавт. выявили сниженную экспрессию CCR2 в субпопуляции кМо в 3-м триместре [7], что также не противоречит нашим данным, согласно которым, несмотря на более высокое содержание CCR2<sup>+</sup> клеток в эти сроки по сравнению со 2-м триместром, доля CCR2<sup>+</sup> кМо оставалась сниженной в сравнении с небеременными. В то же время Pflitsch C. и соавт. отмечает повышенное содержание CCR2<sup>+</sup> пМо во 2-м и 3-м триместрах в сравнении с группой контроля, что может объясняться различиями в сроках гестации и использованием в качестве контроля доноров женского и мужского пола [40].

Относительно экспрессии M2-ассоциированных маркеров, T.I. Alahakoon и соавт. выявили возрастание CD163<sup>+</sup> нМо в 3-м триместре, коррелирующее со сроком гестации [4]. Повышенное содержание клеток, экспрессирующих CD163<sup>+</sup> и CD206<sup>+</sup> в 3-м триместре описано также в субпопуляции кМо [23]. Поскольку маннозный рецептор CD206 вовлечен в антигенную презентацию и модуляцию клеточного иммунитета [39], возрастание CD206<sup>+</sup> Мо может являться компенсаторной реакцией, направленной на сдерживание воспалительного ответа в 3-м триместре [23]. Нами впервые описаны изменения экспрессии данного маркера в динамике беременности и показано, что однотипное усиление экспрессии CD206 во всех субпопуляциях моноцитов характерно для 2-го триместра. В то же время в 1-м и 3-м триместрах эти изменения в кМо и пМ/нМо носят разнонаправленный характер. Так, возрастание MFI CD206 в кМо и пМо в 1-м триместре сочетается со снижением CD206<sup>+</sup> клеток в нМо, а снижение доли CD206<sup>+</sup> кМо в 3-м триместре сочетается с возрастанием содержания CD206<sup>+</sup> клеток в промежуточных и неклассических Мо. Кроме того, сравнение беременных с различными сроками гестации показало, что содержание CD206<sup>+</sup> кМо в 3-м триместре становится ниже, чем во 2-м триместре, свидетельствуя об ослаблении противовоспалительного потенциала кМо. Схожие данные, свидетельствующие об ослаблении противовоспалительного и усилении провоспалительного профиля моноцитов в конце беременности получены при оценке метаболизма моноцитов [41].

Важно отметить, что возрастание доли CD206<sup>+</sup> пМо/нМо в 3-м триместре сочеталось с увеличением CCR2<sup>+</sup> клеток, что в определенной степени связано с увеличением пула Мо, коэкспрессирующих CCR2 и CD206. Действительно, доля дабл-позитивных пМо в 3-м триместре достоверно превышала аналогичный показатель у небеременных. Данные о функциональной активности моноцитов со смешанным M1/M2-фенотипом неоднозначны. Ряд авторов рассматривает та-

кие клетки, как предшественники поляризованных моноцитов, способных приобретать M1- и M2-фенотипы, тогда как другие полагают, что эти клетки обладают преимущественно провоспалительным фенотипом [20]. Показано, что содержание моноцитов со смешанным фенотипом возрастает при инфекционно-воспалительных и аутоиммунных заболеваниях и коррелирует с тяжестью заболевания [24, 34, 36, 46]. Появление моноцитов с M1/M2-фенотипом при беременности может быть обусловлено влиянием клеток трофобласта, которые как показали исследования *in vitro*, способны индуцировать дифференцировку CD14<sup>+</sup> моноцитов в клетки со смешанным (CD14<sup>+</sup>CD206<sup>high</sup>CD86<sup>low</sup>) фенотипом [5]. В любом случае, выяснение функциональной активности моноцитов со смешанным фенотипом требует дальнейших исследований.

## Заключение

В ходе гестации изменения в экспрессии M1-ассоциированной молекулы CCR2 и M2-ассоциированной молекулы CD206 регистрируются во всех субпопуляциях моноцитов и в срав-

нении с небеременными проявляются в целом снижением экспрессии CCR2 и возрастанием экспрессии CD206, свидетельствуя о смещении M1/M2-баланса в сторону моноцитов с противовоспалительным фенотипом. Эти изменения выявляются уже в 1-м триместре, достигают максимума и регистрируются во всех субпопуляциях моноцитов во 2-м триместре и ослабевают в 3-м триместре. Указанные изменения в первом и третьем триместрах сочетаются с усилением провоспалительного профиля, который в первом триместре рестриктирован субпопуляцией нМо, а в третьем триместре опосредуется с участием пМо и нМо, проявляясь усилением экспрессии CCR2, в том числе за счет возрастания клеток, коэкспрессирующих CCR2 и CD206. Полученные данные свидетельствуют о вовлеченности моноцитов в регуляцию баланса про- и противовоспалительного статуса в динамике гестации, с преобладающим формированием M2-профиля в классических моноцитах и усилением в первом и третьем триместрах M1-провоспалительного профиля в субпопуляциях промежуточных и неклассических моноцитов.

## Список литературы / References

1. Шевела Е.Я., Бухтуева Н.Г., Тихонова М.А., Сахно Л.В., Пасман Н.М., Черных Е.Р. Экспрессия аргиназы 1 и тирозинкиназы Mer моноцитами крови в динамике физиологической беременности // Медицинская иммунология. 2023. Т. 25, № 3. С. 507-512. [Shevela E.Ya., Bukhtueva N.G., Tikhonova M.A., Sakhno L.V., Pasman N.M., Chernykh E.R. Expression of arginase 1 and tyrosine kinase Mer by blood monocytes in the dynamics of physiological pregnancy. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 3, pp. 507-512. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-EOA-2728.
2. Шевела Е.Я., Сахно Л.В., Максимова А.А., Тихонова М.А., Останин А.А., Черных Е.Р. Экспрессия Arg1 и MerTK макрофагами человека, активированными M2-поляризирующими стимулами, и их роль в детерминировании низкой аллостимуляторной активности // Иммунология, 2022. Т. 43, № 5. С. 515-524. [Shevela E.Ya., Sakhno L.V., Maksimova A.A., Tikhonova M.A., Ostanin A.A., Chernykh E.R. Expression of Arg1 and MerTK by human macrophages activated by M2-polarizing stimuli and their role in determining low allostimulatory activity. *Immunologiya = Immunologiya*, 2022, Vol. 43, no. 5, pp. 515-524. (In Russ.)]
3. Abu-Raya B., Michalski C., Sadarangani M., Lavoie P.M. Maternal immunological adaptation during normal pregnancy. *Front Immunol.*, 2020, Vol. 11, 575197. doi: 10.3389/fimmu.2020.575197.
4. Alahakoon T.I., Medbury H., Williams H., Fewings N., Wang X.M., Lee V.W. Distribution of monocyte subsets and polarization in preeclampsia and intrauterine fetal growth restriction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2018, Vol. 44, no. 12, pp. 2135-2148.
5. Aldo P.B., Racicot K., Craviero V., Guller S., Romero R., Mor G. Trophoblast induces monocytes differentiation in to CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup> macrophages. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2014, Vol. 72, no. 3, pp. 270-284.
6. Al Ofi E., Coffelt S. Monocyte subpopulations in pregnancy complicated by pre-eclampsia demonstrate a pro-inflammatory phenotype and altered angiogenesis, chemotaxis and migration. *ADC Fetal. Neonatal.*, 2012, Vol. 97, Suppl. 1. doi: 10.1136/fetalneonatal-2012-301809.7.
7. Bjorkander S., Heidari-Hamedani G., Bremme K., Gunnarsson I., Holmlund U. Peripheral monocytes expression of the chemokines receptors CCR2, CCR5 and CXCR3 is altered at parturition in healthy women and in women with systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Immunol.*, 2013, Vol. 77, no. 3, pp. 200-212.
8. Cai B., Kasikara C., Doran A.C., Ramakrishnan R., Birge R.B., Tabas I. MerTK signaling in macrophages promotes the synthesis of inflammation resolution mediators by suppressing CaMKII activity. *Sci Signal.*, 2018, Vol. 11, aar 3721. doi: 10.1126/scisignal.aar3721.

9. Cao Y., Fan Y., Li F., Hao Y., Kong Y., Chen C., Hao X., Han D., Li G., Wang Z., Song C., Han J., Zeng H. Phenotypic and functional alterations of monocyte subsets with aging. *Immun. Ageing*, 2022, Vol. 19, 63. doi: 10.1186/s12979-022-00321-9.
10. Chen D., Wang W., Wu L., Liang L., Wang S., Cheng Y., Zhang T., Chai C., Luo Q., Sun C., Zhao W., Lv Z., Gao Y., Wu X., Sun N., Zhang Y., Zhang J., Chen Y., Tong J., Wang X., Bai Y., Sun C., Jin X., Niu J. Single-cell atlas of peripheral blood mononuclear cells from pregnant women. *Clin Transl Med.*, 2022, Vol. 12, no. 5, e821. doi: 10.1002/ctm2.821.
11. Cormican S., Griffin M.D. Human monocytes subset distinctions and function: insights from gene expression analysis. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 1070. doi: 10.3389/fimmu.2020.01070.
12. Cornwell W.D., Kim V., Fan X., Vega M.E., Ramsey F.V., Criner G.J., Rogers T.J. Activation and polarization of circulating monocytes in severe chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.*, 2018, Vol. 18, 101. doi: 10.1186/s12890-018-0664-y.
13. Costantini A., Viola N., Berretta A., Galeazzi R., Matakchione G., Sabbatinelli J., Storci G., De Matteis S., Butini L., Rippo M.R., Procopio A.D., Caraceni D., Antonicelli R., Olivieri F., Bonafè M. Age-related M1/M2 phenotype changes in circulating monocytes from healthy/unhealthy individuals. *Aging*, 2018, Vol. 10, no. 6, pp. 1268-1280.
14. Dutta S., Sengupta P. Defining pregnancy phases with cytokine shift. *J. Pregnancy Reprod.*, 2017, Vol. 1, no. 4, pp. 1-3.
15. Evans H.G., Gullick N.J., Kelly S., Pitzalis C., Lord G.M., Kirkham B.W., Taams L.S. In vivo activated monocytes from the site of inflammation in humans specifically promote Th17 responses. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2009, Vol. 106, pp. 6232-6237.
16. Faas M.M., de Vos P. Maternal monocytes in pregnancy and preeclampsia in humans and in rats. *J. Reprod. Immunol.*, 2017, Vol. 119, pp. 91-97.
17. Faas M.M., Spaans E., de Vos P. Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, 298. doi: 10.3389/fimmu.2014.00298.
18. Fadini G.P., Simoni F., Cappellari R., Vitturi N., Galasso S., de Kreutzenberg S.V., Previato L., Avogaro A. Pro-inflammatory monocyte-macrophage polarization imbalance in human hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2014, Vol. 237, no. 2, pp. 805-808.
19. Fadini G.P., de Kreutzenberg S.V., Boscaro E., Albiero M., Cappellari R., Kränkel N., Landmesser U., Toniolo A., Bolego C., Cignarella A., Seeger F., Dimmeler S., Zeiher A., Agostini C., Avogaro A. An unbalanced monocytes polarization in peripheral blood and bone marrow of patients with type 2 diabetes has an impact on microangiopathy. *Diabetologia*, 2013, Vol. 56, no. 8, pp. 1856-1866.
20. Fernández-Regueras M., Carbonell C., Saleté-Granado D., García J-L., Gragera M., Pérez-Nieto M.-Á., Morán-Plata F.-J., Mayado A., Torres J.-L., Corchete L.-A., Usategui-Martín R., Bueno-Martínez E., Rojas-Pirela M., Sabio G., González-Sarmiento R., Orfao A., Laso F.-J., Almeida J., Marcos M. Predominantly pro-inflammatory phenotype with mixed M1/M2 polarization of peripheral blood classical monocytes and monocyte-derived macrophages among patients with excessive ethanol intake. *Antioxidants*, 2023, Vol. 12, 1708. doi: 10.3390/antiox12091708.
21. Fukui S., Iwamoto N., Takatani A., Igawa T., Shimizu T., Umeda M., Nishino A., Horai Y., Hirai Y., Koga T., Kawashiri S.-Y., Tamai M., Ichinose K., Nakamura H., Origuchi T., Masuyama R., Kosai K., Yanagihara K., Kawakami A. M1 and M2 monocytes in rheumatoid arthritis: a contribution of imbalance of M1/M2 monocytes to osteoclastogenesis. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 8, 1958. doi: 10.3389/fimmu.2017.01958.
22. Germain S.J., Sacks G.P., Sooranna S.R., Sargent I.L., Redman C.W. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, no. 9, pp. 5949-5956.
23. Gong F., Wang J., Lu N., Wang J., Wang J., Shi X., Cui M., Cui L. The imbalance of circulating monocyte subgroups with a higher proportion of the CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD163<sup>+</sup> phenotype in patients with preeclampsia. *Immunol. Lett.*, 2023, Vol. 253, pp. 1-7.
24. Hou J., Zhang M., Ding Y., Wang X., Li T., Gao P., Jiang Y. Circulating CD14<sup>+</sup>CD163<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup> M2 monocytes are increased in patients with early stage of idiopathic membranous nephropathy. *Mediators Inflamm.*, 2018, Vol. 2018, 5270657. doi: 10.1155/2018/5270657.
25. Italiani P., Boraschi D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs functional differentiation. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, 514. doi: 10.3389/fimmu.2014.00514.
26. Jarmund A.H., Giskeodegard G.F., Ryssdal M., Steinkjer B., Stokkeland L.M.T., Madssen T.S., Stafne S.N., Stridsklev S., Moholdt T., Heimstad R., Vanky E., Iversen A.-C. Cytokine patterns in maternal serum from first trimester to term and beyond. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 752660. doi: 10.3389/fimmu.2021.752660.
27. Kapellos T.S., Bonaguro L., Gemünd I., Reusch N., Saglam A., Hinkley E.R., Schultze J.L. Human monocyte subsets and phenotypes in major chronic inflammatory diseases. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2035. doi: 10.3389/fimmu.2019.02035.
28. Kiss M., Caro A.A., Raes G., Laoui D. Systemic reprogramming of monocytes in cancer. *Front. Oncol.*, 2020, Vol. 10, 1399. doi: 10.3389/fonc.2020.01399.

29. Koldehoff M., Cierna B., Steckel N.K., Beelen D.W., Elmaagacli A.H. Maternal molecular features and gene profiling of monocytes during first trimester pregnancy. *J. Reprod. Immunol.*, 2013, Vol. 99, pp. 62-68.
30. Lampe R., Kover Á., Szucs S., Pal L., Arnyas E., Adany R., Poka R. Phagocytic index of neutrophils granulocytes and monocytes in healthy and preeclamptic pregnancy. *J. Reprod. Immunol.*, 2015, Vol. 107, pp. 26-30.
31. Lehman N., Kowalska W., Zarobkiewicz M., Mazurek M., Mrozowska K., Bojarska-Junak A., Rola R. Pro- vs anti-inflammatory features of monocyte subsets in glioma patients. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 3, 1879. doi: 10.3390/ijms24031879.
32. Liu X., Zhu L., Huang Z., Li Z., Duan R., Li H., Xie L., Chen X., Ding W., Chen B., Gao Y., Su J., Wang X., Su W. A dynamic peripheral immune landscape during human pregnancy. *Fundamental Res.*, 2022, Vol. 15, 44. doi: 10.1016/j.fmre.2022.06.011.
33. Li X., Du N., Xu G., Zhang P., Dang R., Jiang Y., Zhang K. Expression of CD206 and CD163 on intermediate CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes are increased in hemorrhagic fever with renal syndrome and are correlated with disease severity. *Virus Res.*, 2018, Vol. 253, pp. 92-102.
34. Matic S., Popovic S., Djurdjevic P., Todorovic D., Djurdjevic N., Mijailovic Z., Sazdanovic P., Milovanovic D., Zecevic D.R., Petrovic M., Sazdanovic M., Zornic N., Vukicevic V., Petrovic I., Matic S., Vukicevic M.K., Baskic D. SARS-CoV-2 infection induces mixed M1/M2 phenotype in circulating monocytes and alterations in both dendritic cell and monocytes subsets. *PLoS One*, 2020, Vol. 15, no. 12, e0241097. doi: 10.1371/journal.pone.0241097.
35. Min D., Brooks B., Wong J., Aamidor S., Seehoo R., Sutanto S., Harrisberg B., Yue D.K., Twigg S.M., McLennan S.V. Monocyte CD163 is altered in association with diabetic complications: possible protective role. *J. Leukoc. Biol.*, 2016, Vol. 100, no. 6, pp. 1375-1383.
36. Mohamed M.E., Gamal R.M., El-Mokhtar M.A., Hassan A.T., Abozaid H.S.M., Ghandour A.M., Ismail S.A.A., Yousef H.A., El-Hakeim E.H., Makarem Y.S., Awad A.A. Peripheral cells from patients with systemic sclerosis disease co-expressing M1 and M2 monocyte/macrophage surface markers: relation to the degree of skin involvement. *Hum. Immunol.*, 2021, Vol. 82, no. 9, pp. 634-639.
37. Munder M. Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system. *Brit. J. Pharmacol.*, 2009, Vol. 158, pp. 638-651.
38. Murray P.J. Immune regulation by monocytes. *Semin. Immunol.*, 2018, Vol. 35, pp. 12-18.
39. Nielsen M.C., Hvidbjerg Gantzel R., Claria J., Trebicka J., Moller H.J., Gronbak H. Macrophage activation markers, CD163 and CD206, in acute-on-chronic liver failure. *Cells*, 2020, Vol. 9, 1175. doi: 10.3390/cells9051175.
40. Pflitsch C., Feldmann C.N., Richert L., Hagen S., Diemert A., Goletzke J., Hecher K., Jazbutyte V., Renné T., Arck P.C., Altfeld M., Ziegler S. In-depth characterization of monocytes subsets during the course of healthy pregnancy. *J. Reprod. Immunol.*, 2020, Vol. 141, 103151. doi: 10.1016/j.jri.2020.103151.
41. Rees A., Jenkins B.J., Angelini R., Davies L.C., Cronin J.G., Jones N., Thornton C.A. Immunometabolic adaptation in monocytes underpins functional changes during pregnancy. *Lancet*, 2023. doi: 10.2139/ssrn.4570469.
42. Sacks G.P., Redman C.W., Sargent I.L. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 2003, Vol. 131, no. 3, pp. 490-497.
43. Sharma S., Rodrigues P.R.S., Zaher S., Davies L.C., Ghazal P. Immune-metabolic adaptations in pregnancy: A potential stepping-stone to sepsis. *EBioMedicine*, 2022, Vol. 86, 104337. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104337.
44. Spaans F., Vos P.D., Bakker W.W., van Goor H., Faas M.M. Danger signals from ATP and adenosine in pregnancy and preeclampsia. *Hypertension*, 2014, Vol. 63, no. 6, pp. 1154-1160.
45. Sureshchandra S., Marshall N.E., Mendoza N., Jankeel A., Zulu M.Z., Messaoudi I. Functional and genomic adaptations of blood monocytes to pregravid obesity during pregnancy. *iScience*, 2021, Vol. 24, no. 6, 102690. doi: 10.1016/j.isci.2021.102690.
46. Trombetta A.C., Soldano S., Contini P., Tomatis V., Ruaro B., Paolino S., Brizzolara R., Montagna P., Sulli A., Pizzorni C., Smith V., Cutolo M. A circulating cell population showing both M1 and M2 monocyte/macrophage surface markers characterizes systemic sclerosis patients with lung involvement. *Respir. Res.*, 2018, Vol. 19, 186. doi:10.1186/s12931-018-0891-z.
47. Vago J.P., Amaral F.A., van de Loo F.A.J. Resolving inflammation by TAM receptor activation. *Pharmacol. Ther.*, 2021, Vol. 227, 107893. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107893
48. van Nieuwenhoven A.L.V., Bouman A., Moes H., Heineman M.J., de Leij L.F.M.H., Santema J., Faas M.M. Endotoxin-induced cytokine production of monocytes of third-trimester pregnant women compared with women in the follicular phase of the menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003, Vol. 188, no. 4, pp. 1073-1077.
49. Weber M.S., Prod'homme T., Youssef S., Dunn S.E., Rundle C.D., Lee L., Patarroyo J.C., Stüve O., Sobel R.A., Steinman L., Zamvil S.S. Type II monocytes modulate Tcell-mediated central nervous system autoimmune disease. *Nat. Med.*, 2007, Vol. 13, no. 8, pp. 935-943.
50. Zhang B., Cao M., He Y., Liu Y., Zhang G., Yang C., Du Y., Xu J., Hu J., Gao F. Increased circulating M2-like monocytes in patients with breast cancer. *Tumour Biol.*, 2017, Vol. 39, no. 6, 1010428317711571. doi: 10.1177/1010428317711571.

51. Zhang J., Shynlova O., Sabra S., Bang A., Briollais L., Lye S.J. Immunophenotyping and activation status of maternal peripheral blood leukocytes during pregnancy and labour, both term and preterm. *J. Cell. Mol. Med.*, 2017, Vol. 21, no. 10, pp. 2386-2402.
52. Zhang Y., Liu Z., Sun H. Fetal-maternal interactions during pregnancy: a 'three-in-one' perspective. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1198430. doi: 10.3389/fimmu.2023.1198430.
53. Ziegler S.M., Feldmann C.N., Hagen S.H., Richert L., Barkhausen T., Goletzke J., Jazbutyte V., Martrus G., Salzberger W., Renné T., Hecher K., Diemert A., Arck P.C., Altfeld M. Innate immune responses to toll-like receptor stimulation are altered during the course of pregnancy. *J. Reprod. Immunol.*, 2018, Vol. 128, pp. 30-37.
54. Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S., Dalod M., Grau V., Hart D.N., Leenen P.J.M., Liu Y.-J., MacPherson G., Randolph G.J., Scherberich J., Schmitz J., Shortman K., Sozzani S., Strobl H., Zembala M., Austyn J.M., Lutz M.B. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*, 2010, Vol. 116, pp. e74-e80.

---

**Авторы:**

**Бухтуева Н.Г.** — врач — акушер-гинеколог акушерского  
обсервационного отделения № 1 ГБУЗ НСО «Городская  
больница № 1», г. Новосибирск, Россия

**Леплина О.Ю.** — д.м.н., ведущий научный  
сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фундаментальной и клинической иммунологии»,  
г. Новосибирск, Россия

**Шевела Е.Я.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник  
лаборатории клеточной иммунотерапии  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фундаментальной и клинической иммунологии»,  
г. Новосибирск, Россия

**Тихонова М.А.** — к.б.н., старший научный  
сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фундаментальной и клинической иммунологии»,  
г. Новосибирск, Россия

**Authors:**

**Bukhtueva N.G.**, Obstetrician-Gynecologist, Obstetric  
Observational Department No. 1, City Hospital No. 1,  
Novosibirsk, Russian Federation

**Leplina O. Yu.**, PhD, MD (Medicine), Leading Research  
Associate, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research  
Institute of Fundamental and Clinical Immunology,  
Novosibirsk, Russian Federation

**Shevela E. Ya.**, PhD, MD (Medicine), Leading Research  
Associate, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research  
Institute of Fundamental and Clinical Immunology,  
Novosibirsk, Russian Federation

**Tikhonova M. A.**, PhD (Biology), Senior Research Associate,  
Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of  
Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian  
Federation

**Пасман Н.М.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Институт медицины и психологии ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Россия

**Останин А.А.** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Черных Е.Р.** — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующая лабораторией клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Pasman N.M.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology of Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

**Ostanin A.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Chernykh E.R.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

---

Поступила 12.04.2024  
Отправлена на доработку 23.05.2024  
Принята к печати 14.09.2024

---

Received 12.04.2024  
Revision received 23.05.2024  
Accepted 14.09.2024