

Современные знания о фетальном и материнском микрохимеризме

Л.А. Харитонов, К.И. Григорьев

ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва, Россия

Current knowledge about fetal and maternal microchimerism

L.A. Kharitonova, K.I. Grigoryev

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Микрохимеризм определяется наличием циркулирующих клеток, двунаправленно передаваемых от одного генетически отличного человека другому. Состояние возникает как физиологическое явление во время беременности, так и ятрогенно после переливания крови и трансплантации органов. Мигрировавшие клетки могут сохраняться в течение длительного времени и даже десятилетий. Существует разные данные о роли микрохимерных клеток в патогенезе различных заболеваний и их значении в репарации тканей. Патогенез таких заболеваний, как системный склероз, системная красная волчанка, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, первичный билиарный цирроз печени, ревматоидный артрит и др., связан с процессами микрохимеризма. В одних случаях микрохимеризм причастен к развитию аутоиммунных заболеваний, в других — помогает организму побороть ту или иную болезнь. Все это позволяет рассматривать чужеродные клетки как потенциальную мишень для лекарственных веществ, которые помогут справиться с аутоиммунными заболеваниями или способствовать регенерации поврежденных тканей. С позиций материнского и системного микрохимеризма рассматриваются некоторые вопросы эволюции, перспективы профилактики различных патологических состояний.

Ключевые слова: фетальный микрохимеризм, материнский микрохимеризм, реакция «трансплантат против хозяина», аутоиммунные заболевания.

Для цитирования: Григорьев К.И., Харитонов Л.А. Современные знания о фетальном и материнском микрохимеризме. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(6): 12–20. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–6–12–20

Microchimerism is characterized by the presence of circulating cells that are bidirectionally transferred between genetically distinct individuals. This phenomenon occurs physiologically during pregnancy and iatrogenically following blood transfusion and organ transplantation. Migrated cells can persist for extended periods, even decades. Research varies on the role of microchimeric cells in the pathogenesis of different diseases and their significance in tissue repair. Microchimerism has been implicated in the pathogenesis of diseases such as systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, autoimmune thyroid diseases, primary biliary cirrhosis, rheumatoid arthritis, among others. In some cases, microchimerism contributes to the development of autoimmune diseases, while in others, it aids the body in overcoming particular diseases. These findings suggest that foreign cells could serve as a potential target for drugs aimed at treating autoimmune diseases or promoting the regeneration of damaged tissues. The concept of maternal and systemic microchimerism offers insights into certain evolutionary questions and the potential for preventing various pathological conditions.

Key words: fetal microchimerism, maternal microchimerism, graft-versus-host disease, autoimmune diseases.

For citation: Grigoryev K.I., Kharitonova L.A. Current knowledge about fetal and maternal microchimerism. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(6): 12–20 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–6–12–20

Каждый человек несет в себе некоторое количество клеток, принадлежавших ранее другим людям. Этот феномен называется микрохимеризм, или наличие чужеродных по генетике происхождения клеток, генетически отличных от клеток хозяина. Основной причиной микрохимеризма служит беременность как результат трансплацентарного

движения клеток между матерью и плодом. Зачастую после рождения ребенка организм матери уничтожает чужеродные клетки, однако в некоторых случаях они остаются в нем годами, интегрируясь в ткани и активно там размножаясь. Микрохимеризм — это состояние, характеризующееся наличием в организме небольшого числа чужеродных клеток.

О наличии материнского микрохимеризма известно с 10-х годов прошлого века, когда были обнаружены материнские лейкоциты в пуповинной крови новорожденных. Правда, сам термин и теория микрохимеризма (относятся к области репродуктивной иммунобиологии, иммуногенетики и аутоиммунной патологии) стали активно использоваться с конца XX века сначала за рубежом; в России в XXI веке, преимущественно благодаря работам академика Александра Григорьевича Румянцева и его соратников [1].

Термин «химеризм» выбран неслучайно. Согласно греческой мифологии, «химера» состоит из частей животных. «Живет» в Малой Азии.

© Григорьев К.И., Харитонов Л.А., 2024

Адрес для корреспонденции: Харитонов Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0003–2298–7427

Григорьев Константин Иванович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–4546–1092

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Чудовище изображается в виде льва с головой козла, выступающей из его спины, и хвостом, заканчивающимся головой змеи (рис. 1).

Во время беременности физиологический обмен между матерью и ее плодом осуществляется через плаценту. Этот трансплацентарный трафик происходит в ворсинках хориона, может быть одно- или двунаправленным. Химеризм внешне не проявляется и обнаруживается при проведении ДНК-теста на установление отцовства, и женщина узнает, что она — не мать своему ребенку, возможно также обнаружение двух разных групп крови.

Последствия микрохимеризма, связанного с беременностью, вызывают активные споры исследователей. С одной стороны, микрохимерные клетки плода выполняют защитные функции, участвуют в заживлении ран. Новоприобретенные клетки могут находиться в организме десятилетиями и «приживаться» в разных тканях, становясь их неотъемлемой частью. С другой стороны, подчеркивается тесная связь между микрохимеризмом плода/матери и развитием аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Микрохимеризм можно определить как наличие двух генетически различных и отдельно полученных популяций клеток, причем одна популяция имеет низкую концентрацию, у одного и того же человека или в органе, таком как легкие, костный мозг, печень и др. [2]. Следовательно, микрохимеризм можно рассматривать как небольшое количество клеток (или ДНК), которые произошли от генетически другого человека.

Следует отметить, что небольшое количество клеток от матери сохраняется у ее потомства и до взрослой жизни, тогда как небольшое количество клеток от предыдущих беременностей сохраняется у матери в течение многих лет. Мы только начинаем понимать значение «миграции во времени», которые могут быть как полезными, так и вредными для здоровья хозяина.

Имеется так называемая эволюционная теория существования фетального микрохимеризма. С одной стороны, считается, что перенос эмбриональных клеток несет в себе противоречивые интересы мужского и женского генетического материала, предоставляя адаптивное и селективное преимущество. С другой стороны, фето-материнский обмен приводит к сотрудничеству между матерью и плодом, предназначен для формирования у плода врожденного иммунитета [3].

Вполне очевидно, что фетальный микрохимеризм расширяет границы возможностей выживания плода и способен улучшить здоровье матери. Однако есть сведения, что когда клетки плода вызывают конфликт интересов, то они могут изменять (вмешиваясь в процессы лактации, терморегуляции, пластичности нейронов) степень материнской привязанности или увеличивать только приспособленность плода [4].

Колонизация материнского тела клетками потомства (фетальный микрохимеризм) повышает вероят-



Рис. 1. Химера из Ареццо (ок. 400 г. до н.э. Национальный археологический музей Флоренции). Сложное огнедышащее животное, состоящее из частей тел льва, козла и змеи.
Fig. 1. Chimera from Arezzo (C. 400 BC. National Archaeological Museum of Florence). A complex fire-breathing animal consisting of parts of the bodies of a lion, goat, and snake.

ность того, что клетки старшего потомства могут, увеличивая «интервалы между родами», препятствовать имплантации последующих эмбрионов. «Интервалы между родами» регулируют возникновение внутрисемейных, внутригеномных и внутрисоматических конфликтов, служат посредником между числом детей и их выживаемостью.

Согласно высказанной гипотезе эволюционно оптимальный «интервал между родами» зависит от того, насколько часто мать может рожать детей. Жизнь человека характеризуется ранним отлучением от груди и короткими «интервалами между родами». У современных людей период от рождения до адренархе, или повышения уровня андрогенов в надпочечниках, соответствует периоду развития от рождения до отъема от груди. Люди достигли короткого «интервала между родами», разделив раннее детство (уже давно) на фазу кормления грудью и фазу отъема от груди, во время которой потомство кормится специально приготовленной пищей. Импринтированные гены влияют на время отлучения младенца от груди и адренархе: гены, экспрессируемые по отцовской линии, способствуют задержке взросления в детстве, а гены, экспрессируемые по материнской линии, способствуют ускоренному созреванию. Эти наблюдения позволяют предположить, что продолжительность ювенильного периода (адренархе до полового созревания) также определяется эволюционными конфликтами внутри семьи [5]. Весьма образно высказывался J. Kotler и D. Haig: «Темп человеческого детства: материнская нога давит на газ, отцовская нога — на педаль тормоза».

Типы микрохимеризма

Микрохимерные клетки имеют два пути происхождения: естественное и искусственное (см. таблицу).

Примерами естественного распространения служат беременность, выкидыш, рождение близнецов или половой акт, а наиболее распространенными вариантами искусственного происхождения считаются трансплантация тканей и переливание крови [6].

Естественный микрохимеризм

Основной источник — это беременность. Плацентарный трофобластический физический барьер — вовсе не идеальная система отсечения всех клеток. Во время беременности между матерью и плодом происходит постоянный обмен, а трансплацентарный транспорт клеток представляет собой двусторонний процесс. Движение клеток плода в кровотоки матери начинается в ранние сроки беременности. Долгое время считалось, что перенос фетальных клеток в материнский кровоток носит более интенсивный характер, чем материнских клеток в кровь плода. Это связано с тем, что материнская ДНК методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаруживается в 40–100% образцов пуповинной крови, а фетальные клетки можно обнаружить в периферической крови практически у 100% женщин во время беременности [7].

Между тем уровень «чужих» циркулирующих клеток фетальных/материнских очень низок — 1:500 000, клетки плода могут сохраняться после родов в организме матери в течение многих лет. Наиболее правдоподобным объяснением длительной персистенции клеток является то, что микрохимерные клетки плода приживляются в костном мозге матери и обеспечивают возобновляемый источник клеток плода в материнской крови в течение десятилетий после родов [8].

Во время нормальной беременности происходит обратимый перенос материнских, плодных и плацентарных клеток. Двухнаправленный фето-материнский транспорт клеток через плаценту в целом разделяют на 3 категории:

1. Фетальный микрохимеризм: кровотечение от плода к матери во время беременности или родов.
2. Материнский микрохимеризм: кровотечение от матери к плоду во время беременности или родов.
3. Микрохимеризм у близнецов: обмен клетками между плодами в матке.

Фетальный микрохимеризм. Это наиболее распространенная форма естественного микрохимеризма, при которой происходит перенос неповрежденных живых клеток плода из круга кровообращения плода

в кровоток матери, встречается при всех беременностях и усиливается по мере увеличения срока беременности [9].

Фетальная ДНК определяется в материнской крови уже на сроке 4–5 нед после зачатия, примерно в эти же сроки начинается активный перенос фетальных гемопоэтических плюрипотентных клеток-предшественников, который продолжается на протяжении всей беременности. Что касается аборта, то поскольку плацента во время аборта разрушается, частота фетального микрохимеризма увеличивается за счет дополнительной передачи от плода матери недифференцированных клеток-предшественников плода. Количество ДНК плода, обнаруженное в кровообращении матери после аборта в I триместре, выше у женщин, перенесших хирургический аборт, чем у женщин, перенесших химический аборт. Элективный аборт увеличивает степень микрохимеризма плода, что способствует развитию аутоиммунных заболеваний у женщин после аборта (рис. 2). Фетальные клетки могут дифференцироваться в активные Т-лимфоциты и реагировать против материнских клеток. Альтернативно материнские Т-лимфоциты могут реагировать против клеток плода либо напрямую, когда фетальные микрохимерные клетки действуют как фетальные антигенпрезентирующие клетки, либо косвенно, когда антигены фетальных химерных клеток презентуются материнскими клетками.

Потенциальный вклад фетального микрохимеризма в патологию находится под пристальным изучением ученых-медиков. Если подводить итоги, то фетальные клетки были обнаружены в различных органах, таких как кожа, селезенка, печень, головной мозг, легкие, сердце, почки, молочная железа, надпочечники, щитовидная железа, лимфатические узлы, слюнные железы, матка, желчный пузырь и кишечник. На рис. 3 представлены известные в настоящее время органы человека, в которых локализуются фетальные химерные клетки и связанные с ними заболевания.

Описана высокая доля фетального микрохимеризма при патологии матери и плаценты, гестационных осложнениях, таких как анеуплоидии плода (синдром Дауна), преждевременных родах или выкидышах и плацентарной патологии. Функции фетальных клеток могут быть полезными, вредными или нейтральными для патофизиологии матери, причем эти роли могут быть противоречивыми, а не взаимоисключающими [11].

Таблица. Виды микрохимеризма

Table. Types of microchimerism

Естественный микрохимеризм	Искусственный микрохимеризм
Фетальный микрохимеризм	Микрохимеризм, связанный с переливанием крови
Материнский микрохимеризм	Микрохимеризм при трансплантации органов
Микрохимеризм у близнецов	Микрохимеризм при трансплантации костного мозга



Рис. 2. Иммунный ответ организма матери на микрохимеризм плода (составлено авторами).

Fig. 2. Maternal immune response to fetal microchimerism.

Материнский микрохимеризм. Во время внутри-утробной жизни и в раннем неонатальном периоде материнские химерные клетки были обнаружены в различных органах, таких как кожа, тимус, селезенка, печень и щитовидная железа и др. Эти клетки находятся в органах и тканях младенцев и вполне очевидно сохраняются на протяжении всего младенчества и даже во взрослом возрасте. Материнские химерные клетки могут участвовать во врожденных и адаптивных иммунных реакциях; подключают, помимо прочего, В-клетки, Т-клетки и моноциты. Клетки матери передаются ребенку через матку и грудное молоко/молозиво, хотя подобный механизм передачи полностью не определен [12]. На моделях, подверженных иммунодефициту, показано, что материнский микрохимеризм способен заполнять иммунные пробелы в иммунной системе новорожденных [13]. В присутствии трансформирующего бета-фактора роста

(TGFβ) у плода вырабатываются Tregs, специфичные для ненаследуемых материнских антигенов, что приводит к толерантности к аллоантигенам в более позднем возрасте. Материнские Т-клетки могут продуцировать цитокины, изменяющие доминирующую среду TGFβ, что влияет на количество и/или функцию Tregs у плода, приводя на более позднем этапе жизни к потенциальному аутоиммунному заболеванию. Факт снижения естественной защиты у ребенка в определенной мере подтверждается отсутствием признаков материнского микрохимеризма у женщин с преэклампсией [14].

Благодаря значительному совершенствованию технологий представляется возможность отслеживать материнские клетки в тканях новорожденного и определять их роль. Можно даже применять усилия, чтобы обеспечить иммунную систему новорожденных защитными факторами от таких заболеваний,

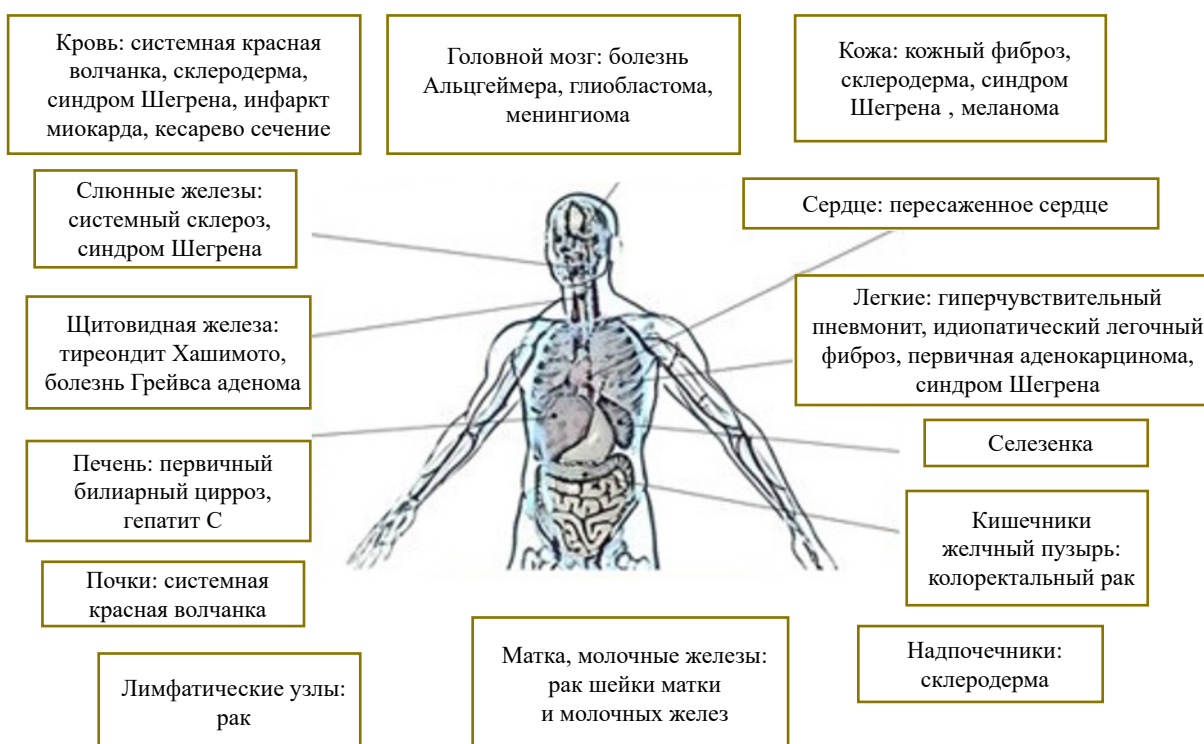


Рис. 3. Наличие фетального микрохимеризма в органах человека и связанных с ним заболеваний [10].

Fig. 3. The presence of fetal microchimerism in human organs and associated diseases [10].

как дифтерия, столбняк и коклюш [15]. Очевидно, что вакцинация матери увеличивает материнский микрохимеризм у младенцев [16].

Л.Л. Панкратьева и соавт. [17] изучили взаимосвязь уровня материнского микрохимеризма с цитокиновым микроокружением и тяжестью легочной гипертензии у недоношенных новорожденных детей с бронхолегочной дисплазией. Был выполнен анализ профиля цитокинов, а также уровня материнского микрохимеризма. Результаты показали значительный рост концентрации провоспалительных цитокинов в образцах пуповинной крови при нарастании тяжести заболевания. Значения материнского микрохимеризма у недоношенных детей значительно выше, чем у доношенных. Выявлена статистически значимая обратная корреляция средней силы ($R_s = -0,66$; $p = 0,0005$) между значениями материнского микрохимеризма и гестационным возрастом. Риск развития неонатальных инфекций (генерализованных) ассоциируется с мутантным генотипом полиморфизма *TLR4 Asp299Gly* (отношение шансов — ОШ 9,4; $p = 0,03$; 95% доверительный интервал — ДИ 1,1–77) и мутациями в кодирующей и регулирующей частях гена *IL-1 β* , в частности с генотипами СТ и ТТ полиморфизма *C3953T* гена *IL-1 β C3953T* (ОШ 3,6; 95% ДИ 1,2–10,8; $p = 0,03$). Экспрессия Fc γ RI (CD64) у недоношенных детей при рождении повышена по сравнению с таковой у доношенных ($p = 0,021$), а генерализованная инфекция и сепсис в неонатальном периоде ассоциированы со сниженной экспрессией активационного рецептора Fc γ RIII (CD16) и регуляторного Fc γ RII (CD32) в течение как минимум 3 нед постнатального периода. Таким образом, молекулярные сигналы, имеющиеся у больных недоношенных новорожденных с легочной гипертензией, формируются еще до рождения детей и могут быть использованы в качестве прогностических факторов развития данной патологии [17].

Микрохимеризм у близнецов. Микрохимеризм как обмен клетками может происходить между двойцевыми плодами в матке. Наличие дополнительных фрагментов ДНК в лимфоцитах периферической крови обнаружено у 4 (8%) из 50 пар монозиготных близнецов по локусу *D7S21* (7p22; $n = 3$) и локусу *D12S11* (12q24.3; $n = 1$) [18].

К редким формам микрохимеризма, обусловленным скорее трудностями идентификации, относится также переход из кровотока матери в организм плода клеток от предыдущих беременностей (миграция клеток старших братьев и сестер к младшим через посредничество матери); обмен клетками между супругами изучен слабо.

Искусственный микрохимеризм

Микрохимеризм и переливание крови. Связанный с переливанием крови микрохимеризм — относительно недавно выявленное осложнение перелива-

ния крови, обусловленное нелейкоредуцированными клеточными продуктами крови. Это, по-видимому, весьма распространенное явление, сохраняется от нескольких месяцев до нескольких лет после переливания [19].

Острое повреждение легких, связанное с переливанием крови (transfusion-related acute lung injury — TRALI), служит наиболее частой причиной смерти от крови и ее продуктов. Признается, что данная реакция — результат реакции антиген–антитело между плазмой донора и клетками крови реципиента или наоборот. Антитела распознают мишени на лейкоцитах реципиента, включая антигены HLA класса I и II.

Микрохимеризм при трансплантации органов/костного мозга. Обмен мигрирующими лейкоцитами между трансплантированным органом и реципиентом приводит к развитию долгосрочной толерантности. Этот вариант микрохимеризма связан с тем, что наличие донорских клеток у реципиентов трансплантата воспроизводит толерантность и позволяет отменить/уменьшить иммуносупрессию.

Считается, что эта уникальная форма передачи клеток от хозяина донору и наоборот имеет важные последствия при трансплантации. Феномен миграции клеток может вызывать ускорение отторжения, реакцию трансплантат против хозяина или может лежать в основе толерантности. Другой вариант — клетки могут быть просто «невинными зрителями». Реакция трансплантат против хозяина — типичное осложнение после трансплантации стволовых клеток периферической крови или костного мозга у реципиентов трансплантатов почек, печени и поджелудочной железы. Истинная заболеваемость может быть искажена редкостью заболевания, в результате чего диагноз не верифицируется, поскольку не воспринимается как потенциальная причина таких проявлений, как цитопения и иммунная дисфункция на поздних стадиях.

Клиническое описание реакции «трансплантат против хозяина» у реципиентов трансплантатов: появление в раннем посттрансплантационном периоде (от нескольких дней до месяцев) симптомов поражения кожи, печени и кишечника. Сообщения о реципиентах трансплантатов паренхиматозных органов с клиническими особенностями, более соответствующими хронической реакции «трансплантат против хозяина», отсутствуют. Таким образом, можно говорить о недооценке этого тяжелого осложнения. Имеются случаи возможного развития хронической реакции «трансплантат против хозяина» у реципиентов после трансплантации поджелудочной железы, диагностированные в поздние сроки [20].

Микрохимеризм и аутоиммунные заболевания

При фетальном микрохимеризме фетальные гемопоэтические стволовые клетки могут быть обнаружены в кровотоке у женщин через десятки лет после

родов. Эти клетки способны дифференцироваться в зрелые иммунокомпетентные клетки, включая лимфоциты, моноциты и естественные клетки-киллеры, распознавать материнские антигены, активироваться при определенных условиях. Кажется разумным предположение, что фетальные клетки могут при определенных условиях симулировать реакцию трансплантат против хозяина в кровотоке и тканях матери, приводя к развитию аутоиммунного заболевания.

Женщины детородного возраста имеют более высокий риск развития аутоиммунного заболевания, чем мужчины, и этот риск значительно выше в первый год после родов. Сам микрохимеризм может быть связан с развитием некоторых аутоиммунных заболеваний, поскольку незрелые химерные Т-клетки в тканях хозяина могут активироваться и высвобождать воспалительные цитокины и хемокины, участвующие в аутоиммунных процессах, и могут быть связаны с такими аутоиммунными заболеваниями, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, синдром Шегрена, красный плоский лишай [21].

Материнский микрохимеризм явно вовлечен в патогенез целой группы аутоиммунных заболеваний у детей, один из примеров — ювенильные идиопатические воспалительные миопатии (ювенильный дерматомиозит и др.). Исследования показали, что ткани миокарда мальчиков, умерших от сердечного приступа, содержат значительное количество женских клеток. Это может быть подтверждением того, что организм атакует не свои, а чужие клетки, находящиеся в его тканях.

Около 80% всех больных с аутоиммунными заболеваниями — лица женского пола. Прогрессирующий системный склероз, также известный как системная склеродермия, представляет собой аутоиммунное заболевание, которое в первую очередь поражает женщин в послеродовой период и имеет поразительное сходство с болезнью «трансплантат против хозяина» (в англоязычной научной литературе Graft-versus-host disease).

Ревматоидный артрит. У женщин с ревматоидным артритом с помощью ПЦР-диагностики в III триместре беременности обнаружены более высокие уровни ДНК плода, специфичные для Y-хромосомы последовательности и последовательности HLA, и это касалось тех женщин, у которых отмечалось улучшение течения заболевания. S.B. Kanaan и соавт. [22] выявили с помощью ПЦР-тестов наличие в крови женщин кодирующей последовательности DERA, имеющейся в фетальных клетках. Фетальный микрохимеризм активирует Т-лимфоциты CD4+ против материнских суставных антигенов, повышая аутоиммунитет матерей с ревматоидным артритом, что может способствовать защите от ревматоидного артрита. Одна и та же последова-

тельность HLA по-разному влияет на риск развития ревматоидного артрита при приобретении микрохимерных клеток.

Аутоиммунный тиреоидит. Впервые фетальные клетки в биоптатах щитовидной железы женщин с аутоиммунным тиреоидитом или аденомой щитовидной железы были идентифицированы в 2001 г. Дальнейшая судьба этих клеток — дифференцировка в зрелые фолликулы щитовидной железы. Обнаружена более высокая доля фетальных химерных клеток в биоптатах щитовидной железы женщин с тиреоидитом Хашимото (60% образцов) и болезнью Грейвса (40% образцов), чем в биоптатах щитовидной железы женщин с фолликулярными аденомами (22%). Эти клетки экспрессируют эпителиальные или лимфоцитарные маркеры CD45, CD20. Фетальные клетки из узлового зоба определяются с частотой 182 фетальные клетки на каждые 100 тыс. материнских клеток с помощью RT-ПЦР-анализа DYS 14 [23].

Первичный билиарный цирроз печени. В биоптатах печени у женщин с первичным билиарным циррозом химерные клетки впервые были идентифицированы в 1999 г. с помощью ПЦР для Y-хромосом. Позже в биоптатах печени у женщин с первичным билиарным циррозом были обнаружены фетальные химерные клетки, экспрессирующие маркер лимфоцитов CD45, тогда как в биоптатах печени женщин с хроническим гепатитом С или алкогольной болезнью печени эти клетки не обнаруживались. Для анализа используют молекулярный ПЦР-анализ последовательности мужской хромосомы.

Системная красная волчанка. Связь между фетальным микрохимеризмом и системной красной волчанкой была описана с помощью ПЦР-анализа в 2001 г. Отмечено, что значительного увеличения циркулирующих фетальных клеток у женщин с системной красной волчанкой, по сравнению с контрольной группой, не наблюдается [24]. Однако обнаруживается более высокая частота фетального микрохимеризма у женщин с детьми старшего возраста, что позволяет считать возможным размножение этих клеток в материнских тканях. По данным исследований образцов почек женщин с системной красной волчанкой методами FISH и ПЦР SRY, фетальные клетки располагались в почечных клубочках и экспрессировали CD34 или CD3. Фетальный микрохимеризм выявляется в крови здоровых и больных женщин, имеющих и не имеющих потомство мужского пола.

Аутоиммунные заболевания и беременность. После того как стала доступна технология идентификации и количественной оценки фетального микрохимеризма, было проведено исследование, в котором фетальные клетки измерялись в образцах крови женщин с ревматоидным артритом, в течение беременности и послеродового периода [25]. Исследование выявило значительную обратную корреляцию фетального микрохимеризма с активностью артрита,

т.е. более высокие уровни фетальных клеток обнаруживают в случае, если артрит находится в состоянии покоя, и более низкие уровни, когда он активен. Возникла механистическая теория о том, как фетальный микрохимеризм вызывает ремиссию артрита. Иммунологические изменения в плаценте рассматриваются как часть нормальной беременности из-за необходимости толерантности матери к разным антигенам HLA плода, что сопровождается исчезновением симптомов аутоиммунного артрита у матери. Аналогичные механизмы могут сыграть положительную роль еще при двух других аутоиммунных заболеваниях — рассеянном склерозе и тиреоидите Грейвса, но большинство других аутоиммунных заболеваний во время беременности не меняют своего агрессивного течения.

Микрохимеризм и рак

Фетальные химерные клетки могут способствовать развитию и прогрессированию различных видов рака, принимая опухолевые эпителиальные или стромальные фенотипы, способствуя ангиогенезу или подавлению иммунитета [10]. Обнаружение химерных клеток плода в организме матери имеет прогностическое значение при раке молочной железы и колоректальном раке. Половые различия по заболеваемости и выживаемости при онкологических заболеваниях, включая опухоли центральной нервной системы, хорошо документированы. Показано, что менингиома реагирует на половые гормоны и чаще встречается у женщин, а глиобластома, которая не зависит от половых гормонов, чаще встречается у мужчин. Количественная ПЦР использовалась для обнаружения мужской ДНК в образцах опухолей у женщин с диагнозом глиобластомы или менингиомы, а флуоресцентная гибридизация *in situ* для X- и Y-хромосом — для обнаружения существования интактных мужских клеток в опухолевой ткани. Фетальный микрохимеризм был обнаружен примерно в 80% случаев глиобластомы и в 50% случаев менингиомы. Корреляции между наличием микрохимеризма и широко используемыми клиническими или молекулярно-диагностическими признаками заболевания выявлено не было [26].

Другой вариант предполагает, что фетальный микрохимеризм играет не агрессивную, а защитную роль в подавлении развития опухолей при раке молочной железы у беременных женщин. Аллогенные фетальные микрохимерные клетки могут обеспечивать иммунологический надзор за раком молочной железы у рожавших женщин. Кроме того, у рожавших женщин, у которых действительно развивается рак молочной железы, может быть уменьшенный источник приобретенного аллогенного иммунитета.

Микрохимерные фетальные клетки группируются в опухолях легких у женщин спустя десятилетия после беременности. Частота их обнаружения в опу-

холях легких была в несколько раз выше, чем в окружающей здоровой легочной ткани. Плодные клетки могут рекрутироваться из костного мозга в места опухоли, где они берут на себя роль в иммунологическом надзоре и восстановлении тканей.

Микрохимеризм мужского происхождения и онкологические заболевания. Беременность в более старшем возрасте связана со снижением риска развития рака яичников. С учетом того что количество микрохимерных клеток у рожавших женщин снижается в зависимости от времени, прошедшего после беременности, и что рак яичников развивается с наибольшей частотой у женщин в постменопаузе, вполне возможно, что фетальный микрохимеризм может играть защитную роль при раке яичников.

Снижение риска развития рака яичников обычно связывают с уменьшением воздействия эндогенных гормонов во время беременности, использованием пероральных контрацептивов или отказом от заместительной гормональной терапии. Однако воздействие гормонов составляет менее половины всех случаев. Микрохимеризм мужского происхождения, даже небольшое количество мужских клеток снижает риск развития рака яичников у женщин [27].

Микрохимеризм мужского происхождения имеет непосредственное отношение к частоте развития рака головного мозга. M. Kamper-Jørgensen и соавт. [28] в своей работе продемонстрировали, что, по сравнению с женщинами с отрицательным микрохимеризмом мужского происхождения, у женщин с положительным микрохимеризмом был в 2 раза меньше риск развития рака головного мозга (коэффициент риска 0,50 [0,33; 0,77]). Микрохимеризм мужского происхождения определялся по наличию последовательностей Y-хромосомы в образцах женской крови. Хотя причины рака головного мозга в значительной степени остаются неизвестными, тем не менее преобладание рака головного мозга у мужчин и снижение риска развития рака головного мозга при увеличении соответствующего сдвига в плане микрохимеризма у женщин подтверждают благоприятную роль беременности [28].

Микрохимеризм и заживление ран

Микрохимерные фетальные клетки также играют важную роль в ответе на повреждение тканей, поскольку экспрессируют коллаген I, III и TGF- β 3 в заживших материнских рубцах. Идентификация фетальных клеток, предположительно мужского пола, в заживших рубцах после кесарева сечения у матери после беременности позволяет предположить, что в ответ на сигналы, вызванные повреждением материнской кожи во время кесарева сечения, фетальные клетки мигрируют к месту повреждения, чтобы участвовать в локальном восстановлении/пролиферации материнской ткани. Кстати, на эту тему в 2014 г. была опубликована прекрасная исследова-

тельская работа U. Mahmood и K. O'Donoghue [29] с великолепным дизайном, цветными иллюстрациями и статистическим обоснованием.

Заключение

Тема микрохимеризма в медицине звучит все чаще, в связи с чем новые оттенки появились у понятий «свой» и «чужой» в иммунологическом контексте. Теория микрохимеризма подчеркивает, что «чужие» клетки изначально находятся как «свои» в организме практически во всех тканях и органах и могут сопровождать человека всю жизнь.

Наличие и персистенция фетальных клеток в тканях матери могут сопровождаться определенными последствиями. Фетальный микрохимеризм обладает высоким мультилинейным потенциалом, способностью к дифференцировке и функциональной интеграции в материнские ткани. Сохранение фетальных клеток в организме матери в течение десятилетий после родов оказывает влияние на здоровье женщины. В свою очередь, наличие материнских клеток в организме ребенка или материнский микрохимеризм оказывает положительное и отрицательное воздействие на будущее здоровье ребенка.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Румянцев А.Г., Курцер М.А., Мареева Ю.Б., Мисюрин А.В., Румянцев С.А., Устюгов А.Ю. Клиническое значение материнского микрохимеризма у детей. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2011; 2: 10–14. [Rumiantsev A.G., Kurtser M.A., Mareeva Yu.B., Misiurin A.V., Rumiantsev S.A., Ustiugov A.Yu. Clinical significance of maternal microchimerism in children. Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya 2011; 2: 10–14. (in Russ.)]
2. Gammill H.S., Nelson J.L. Naturally acquired microchimerism. Int J Dev Biol 2010; 54: 531–43. DOI: 10.1387/ijdb.082767hg
3. Haig D. Does microchimerism mediate kin conflicts? Chimerism 2014; 5: 53–55. DOI: 10.4161/chim.29122
4. Barba-Müller E., Craddock S., Carmona S., Hoekzema E. Brain plasticity in pregnancy and the postpartum period: links to maternal care giving and mental health. Arch Women's Ment Health 2019; 22: 289–299. DOI: 10.1007/s00737-018-0889-z
5. Kotler J., Haig D. The temp of human childhood: a maternal foot on the accelerator, a paternal foot on the brake. Evol Anthropol 2018; 27(2): 80–91. DOI: 10.1002/evan.21579
6. Shrivastava S., Naik R., Suryawanshi H., Gupta N.J. Oral Microchimerism: A new concept. Maxillofac Pathol 2019; 23(2): 311. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_85_17
7. Galofré J.C. Microchimerism in Graves' disease. J Thyroid Res 2012; 2012: 724382. DOI: 10.1155/2012/724382
8. Fugazzola L., Cirello V., Beck-Peccoz P. Fetal microchimerism as an explanation of disease. Nature Rev Endocrinol 2011; 7: 89–97. DOI: 10.1038/nrendo.2010.216
9. Kara R.J., Bolli P., Karakikes I., Matsunaga I., Tripodi J., Tanweer O. et al. Fetal cells traffic to injured maternal myocardium and undergo cardiac differentiation. Circ Res 2012; 110: 82–93. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.249037
10. Comité-Mariano B., Martínez-García M., García-Gálvez B., Paternina-Die M., Desco M., Carmona S., Victoria Gómez-Ga-viro M. Feto-maternal microchimerism: Memories from pregnancy. Review. iScience 2022; 25: 103664 DOI: 10.1016/j.isci.2021.103664
11. Boddy A.M., Fortunato A., Sayres M.W., Aktipis A. Fetal microchimerism and maternal health: a review and evolutionary analysis of cooperation and conflict beyond the womb. BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol 2015; 37: 1106–1118. DOI: 10.1002/bies.201500059
12. Albrecht M., Arck P.C. Vertically transferred immunity in neonates: mothers, mechanisms and mediators. Front Immunol 2020; 11:555/BIBTEX. DOI: 10.3389/FIMMU.2020.00555
13. Kinder J.M., Stelzer I.A., Arck P.C., Way S.S. Immunological implications of pregnancy-induced microchimerism. Nat Rev Immunol 2017; 17(8): 483–494. DOI: 10.1038/nri.2017.38
14. Игнатко И.В., Казбекова М.Т., Якубова Д.И., Силаева Т.М., Родионова А.М. Что мы знаем о фетальном и материнском микрохимеризме? Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2021; 20(5): 87–92. [Ignatko I.V., Kazbekova M.T., Yakubova D.I., Silaeva T.M., Rodionova A.M. What do we know about fetal and maternal microchimerism? Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii 2021; 20(5): 87–92. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1726-1678-2021-5-87-92
15. Callender M., Harvill E.T. Maternal vaccination: shaping the neonatal response to pertussis. Front Immunol 2023; 14: 1210580. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1210580
16. Balle C., Armistead B., Kiravu A., Song X., Happel A.U., Hoffmann A.A. et al. Factors influencing maternal microchimerism throughout infancy and its impact on infant T cell immunity. J Clin Invest 2022; 132(13): e148826. DOI: 10.1172/JCI148826
17. Панкратьева Л.Л., Мухин В.Е., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Продукция ростовых факторов и цитокинов плодом как прогностический фактор развития легочной гипертензии у глубоко недоношенных детей с бронхо-

- легочной дисплазией. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2020; 99(1): 65–69. [Pankratyeva L.L., Muhin V.E., Volodin N.N., Rummyantsev A.G. The production of growth factors and cytokines by the fetus as a prognostic factor in the development of pulmonary hypertension in very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrriya im. G.N. Speranskogo* 2020; 99(1): 65–69. (in Russ.)]
18. Waszak M., Cieřlik K., Wielgus K., Słomski R., Szalata M., Skrzypczak-Zielińska M. Microchimerism in twins. *Arch Med Sci* 2013; 9: 1102–1106. DOI: 10.5114/aoms.2013.39212
 19. Knippen M.A. Microchimerism: Sharing genes in illness and in health. *ISRN Nurs* 2011; 2011: 8938. DOI: 10.5402/2011/893819
 20. Singh P., Razonable R.R., Lorenz E.C., DiCaudo D.J., Sukov W.R., Bridges A.G. et al. Chronic graft-versus-host disease in pancreas after kidney transplant recipients — An unrecognized entity. *Am J Transplant* 2021; 21(2): 883–888. DOI: 10.1111/ajt.16273
 21. Arias-Ruiz L.F., Contreras-Cárdenas J., Mondragón-Ratkovich P., Ramos-Ibarra M.L., Torres-Bulgarin O. Trascendencia del microquimerismo fetal en las enfermedades autoinmunes. *Rev Biomed* 2020; 31(3): 149–158. DOI: 10.32776/revbiomed.v31i3.789
 22. Kanaan S.B., Sensoy O., Yan Z., Gadi V.K., Richardson M.L., Nelson J.L. Immunogenicity of a rheumatoid arthritis protective sequence when acquired through microchimerism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 201904779. DOI: 10.1073/pnas.1904779116
 23. Klonisch Th., Drouin R. Fetal-maternal exchange of multipotent stem/progenitor cells: microchimerism in diagnosis and disease. *Trends Mol Med* 2009; 15(11): 510–518. DOI: 10.1016/j.molmed.2009.09.002
 24. Stevens A.M. Microchimeric cells in systemic lupus erythematosus: targets or innocent bystanders? *Lupus* 2006; 15: 820–826. DOI: 10.1177/0961203306070068
 25. Gammill H.S., Nelson J.L. Naturally acquired microchimerism. *Int J Dev Biol* 2010; 54(2–3): 531–543. DOI: 10.1387/ijdb.082767hg
 26. Broestl L., Rubin J.B., Dahiya S. Fetal microchimerism in human brain tumors. *Brain Pathol* 2018; 28(4): 484–494. DOI: 10.1111/bpa.12557
 27. Hallum S., Jakobsen M.A., Gerds T.A., Pinborg A., Tjønneland A., Kamper-Jørgensen M. Male origin microchimerism and ovarian cancer. *Int J Epidemiol* 2021; 50(1): 87–94. DOI: 10.1093/ije/dyaa019
 28. Kamper-Jørgensen M., Jakobsen M.A., Tjønneland A., Skjøth-Rasmussen J., Petersen G.L., Hallum S. Male origin microchimerism and brain cancer: a case-cohort study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149(8): 5469–5474. DOI: 10.1007/s00432-022-04494-0
 29. Mahmood U., O'Donoghue K. Microchimeric fetal cells play a role in maternal wound healing after pregnancy. *Chimerism* 2014; 5: 40–52. DOI: 10.4161/chim.28746

Поступила: 05.09.24

Received on: 2024.09.05

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.