



Микрохимеризм естественно-приобретенный: клинические, научные и этические проблемы

Харитонов Л. А., Григорьев К. И.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Островитянова, д. 1а, Москва, 117997, Россия)

Для цитирования: Харитонов Л. А., Григорьев К. И. Микрохимеризм естественно-приобретенный: клинические, научные и этические проблемы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 226 (6): 5–13. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-5-13

✉ Для переписки:

Харитонova

Любовь

Алексеевна

Luba2k@mail.ru

Харитонova Любовь Алексеевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования (ФДПО), Институт непрерывного образования и профессионального развития (ИНОПР)

Григорьев Константин Иванович, д. м. н., профессор кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей факультета дополнительного профессионального образования (ФДПО), Институт непрерывного образования и профессионального развития ИНОПР

Резюме

Под микрохимеризмом (МХ) понимают наличие в организме генетически отличных от популяции индивидуума клеток, способных к существованию и персистенции. Процесс связан с обменом клеточным материалом между матерью и плодом. Последствия внутриутробного приобретения плодом материнского МХ (ММХ) по сути отличаются от приобретения матерью фетального МХ (ФМХ) при зрелом состоянии организма. Так как все эти процессы осуществляются в период раннего развития иммунной системы плода, то первоначальным ответом иммунной системы является развитие специфической толерантности к материнским антигенам. ММХ может видоизменять иммунные функции и реактивность, реализуясь посредством негенетического приобретения клеточного и субклеточного материала. Как ФМХ, так и ММХ — достаточно распространенные явления, что оказывает влияние на организм ребенка и матери, на дифференцировку и функциональные возможности клеток хозяина организма. Микрохимеризм не только помогает организму ограничить ту или иную болезнь, но также причастен к развитию аутоиммунных заболеваний. Все это позволяет рассматривать чужеродные клетки как потенциальную мишень для лекарственных препаратов в борьбе с аутоиммунными заболеваниями или, наоборот, стимуляции процессов регенерации поврежденных тканей. Рассматриваются вопросы эволюции, перспективы профилактики различных патологических состояний с позиций учета материнского и фетального МХ.

Ключевые слова: микрохимеризм, дети, материнский организм, реакция «трансплантат против хозяина», аутоиммунные заболевания

EDN: ZXMPBZ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-5-13>

Naturally acquired microchimerism: clinical, scientific and ethical issues

L. A. Kharitonova, K. I. Grigoryev

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, (1, Ostrovitianova str. Moscow, 117997, Russia)

For citation: Kharitonova L. A., Grigoryev K. I. Naturally acquired microchimerism: clinical, scientific and ethical issues. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 226 (6): 5–13. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-5-13

✉ *Corresponding author:*

Lyubov

A. Kharitonova

Luba2k@mail.ru

Lyubov A. Kharitonova, MD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases, Faculty of Additional Professional Education; *Scopus Author ID: 7004072783, ORCID: 0000-0003-2298-7427*

Konstantin I. Grigoryev, MD, Professor of the Department of Pediatrics with infectious diseases in children. Faculty of additional professional education; *Scopus Author ID: 56848239000, ORCID: 0000-0002-4546-1092*

Summary

Microchimerism (MC) is understood as the presence in the body of cells genetically different from the population of the individual, capable of existence and persistence, that is, reproduction and differentiation. This process is associated with the exchange of cellular material between mother and fetus. The consequences of the intrauterine acquisition of maternal MC (MMC) by the fetus are essentially different from the acquisition by the mother of fetal CM (FMC) in the mature state of the organism. Microchimerism has been implicated in the development of autoimmune diseases, but it also helps the body limit a particular disease. Since all these processes take place during the early development of the fetal immune system, the initial response of the immune system is the development of specific tolerance to maternal antigens. MMC can modify immune functions and reactivity through the nongenetic acquisition of cellular and subcellular material. Both FMC and MMC are quite common phenomena, which affects the body of the child and mother, the differentiation and functionality of the host cells. All this allows us to consider foreign cells as a potential target for drugs in the fight against autoimmune diseases or, conversely, stimulation of regeneration processes of damaged tissues. Issues of evolution and prospects for the prevention of various pathological conditions are considered from the standpoint of taking into account maternal and fetal chimerism syndrome.

Key words: microchimerism, children, maternal organism, graft-versus-host disease, autoimmune diseases

Человек является носителем некоторого количества клеток, принадлежавших ранее другим людям. Количество чужих клеток в организме человека составляет приблизительно соотношение одна на пятьсот тысяч-миллион своих клеток, реже — чуть больше. Такое неоднозначное явление получило яркое название — микрохимеризм (от др.-греч. μικρός — «малый» и Χίμαρα — «химера», существо из греческой мифологии).

Основной причиной микрохимеризма (МХ) является беременность как результат трансплацентарного движения клеток между матерью и плодом. После рождения ребенка организм матери освобождается от чужеродных клеток, однако довольно часто клетки интегрируются в ткани, активно там размножаются и остаются на многие годы. Тоже происходит и с организмом ребенка.

О наличии МХ стало известно с 1960-х годов, после обнаружения материнских лейкоцитов в пуповинной крови новорожденных. Хотя сам термин и теория микрохимеризма применительно к области репродуктивной иммунобиологии, иммуногенетики и аутоиммунной патологии вошли в обиход в конце XX века сначала за рубежом, в России — в XXI веке; преимущественно благодаря публикациям сотрудников

Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии [1].

Термин химеризм выбран не случайно. Согласно мифологии, «химера» «живет» в Малой Азии и состоит из частей таких животных как лев, козел и змея (рис. 1).

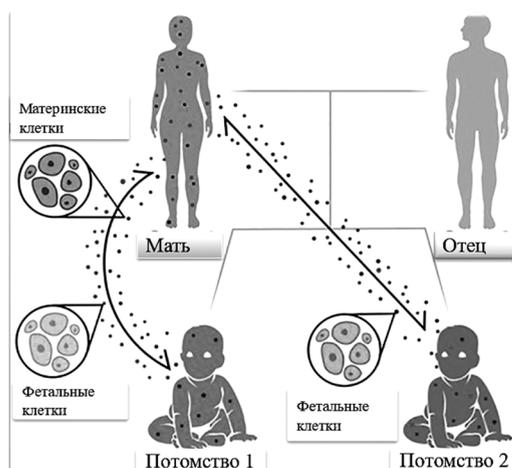
Микрохимеризм представляет собой беззаботное существование в организме небольшого количества клеток (или ДНК), которые произошли от генетически другого человека. Условия попадания в организм этих клеток — трансплацентарный трафик во время беременности, когда через плаценту/ворсинки хориона осуществляется физиологический обмен между матерью и ее плодом. Процесс двунаправленный, но может быть и однонаправленным не по сути, а по результату (рис. 2).

Как сам процесс обмена, так и последствия МХ, связанные с беременностью, вызывают активные споры исследователей. Прежде всего до сих пор неясен генез эмбриональных клеток, которые обычно называют клетками-предшественниками, связанными с беременностью. Они экспрессируют маркеры стволовых клеток POU5F1/OCT4, NANOG и REX1, а в материнской крови циркулируют CD34⁺. На границе между матерью и плодом, то есть из плаценты,

Рис. 1.
Химера — сложное огнедышащее чудовище, состоящее из частей тел льва, с головой от козла и хвостом в виде змеи (греческая мифология).



Рис. 2.
Двухнаправленный процесс обмена микрохимерными клетками во время беременности [2].



выделено множество потенциальных источников — амниотические, трофобластические, мезенхимальные и эндотелиальные стволовые клетки; гемопоэтические стволовые клетки попадают в кровь плода через плацентарные капилляры [3].

Срочные дебаты среди репродуктивных и эволюционных биологов вызвала недавняя публикация F.Ubeda и G.Wild от 2023 года о новой функции микрохимерных клеток. Авторы считают, что эти клетки участвуют в распределении ресурсов плоду в соответствии с брачным поведением матери [4]. Сравнивая генотип микрохимерных клеток с генотипом существующих материнских «микрохиомов», полученных либо от более ранних братьев и сестер, либо унаследованных от бабушки, авторы математически обосновывают новую теорию: клетки сообщают плоду о вероятности того, что его гены будут присутствовать у будущих братьев и сестер. В случаях высокой вероятности ресурсы распределяются между матерью и плодом равномерно, но при беременности, когда ММХ генетически разнообразен,

утверждается, что плод извлекает большую долю питательных веществ.

Что представляет собой получающийся в результате сигнальный посредник и как он передается обратно плоду, чтобы дать ему указание извлекать больше или меньше питательных веществ из матери? Авторы предполагают наличие характерного/аутокринного фактора, однако плацента обладает эффективными механизмами инактивации материнских гормонов и медиаторов воспаления, благодаря чему плод развивается в нейтральной и свободной от стрессов среде. Сигналу необходимо каким-то образом обойти эту защиту и, сделав это, повлиять на извлечение питательных веществ. Он может действовать через импринтированные гены и ось IGF2, которая оказывает плеiotропное действие из-за влияния на клеточный метаболизм, но это не обязательно. Плацентарные гормоны и большинство белков-переносчиков не кодируются импринтированными генами, поэтому возможно, что эффекты могут быть более прямыми. Остается много вопросов, хотя теория безусловно интересная и позволяет начать целенаправленный поиск.

Существуют противоречивые данные о роли микрохимерных клеток в патогенезе заболеваний и их значении. С одной стороны, подчеркивается тесная связь между микрохимеризмом плода/матери и развитием аутоиммунных и онкологических заболеваний. С другой стороны, микрохимерные клетки плода выполняют защитные функции, участвуют в заживлении/репарации ран. Мы только начинаем понимать значение «миграции во времени», которые могут быть как полезными, так и вредными для здоровья хозяина.

Для выявления химеризма обычно используется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), который позволяет определить наличие разных генетических материалов в разных частях тела. Для проведения теста берутся образцы ДНК из разных тканей организма. На практике обычно определяют степень и развитие химеризма в посттрансплантационный период. Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — главная причина смертности после трансплантации. Всем известна реакция на АВ0-конфликт (АВ0-несовместимость), донорский химеризм в литературе озвучивается мало. Оценка донорского химеризма в посттрансплантационный период позволяет адекватно оценить эффективность проведенной трансплантации и планировать ход лечения. Общепринятые контрольные сроки донорского химеризма: +28, +56, +100 дни после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), далее через полгода и через год.

Интересно, 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.

Типы микрохимеризма

Микрохимерные клетки имеют два пути происхождения: естественное и искусственное. Примерами естественного распространения являются

беременность, выкидыш, рождение близнецов или половой акт, а наиболее распространенными вариантами искусственного происхождения считаются

трансплантация органов/тканей и переливание крови [5]. В задачу нашей статьи входит охарактеризовать варианты естественного микрохируризма.

Основной источник естественного МХ — это беременность. Плацентарный трофобластический физический барьер — отнюдь не идеальная система отсечения ненужных клеток. Движение клеток плода в кровоток 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.

Фетальный микрохируризм (ФМХ). Наиболее распространенная форма естественного микрохируризма. Это связано с тем, что материнская ДНК методами ПЦР обнаруживается в 40–100% образцов пуповинной крови, в то время как фетальные клетки в периферической крови есть практически у 100% беременных женщин [6]. Количество клеток плода в кровотоке у матери усиливается по мере увеличения срока беременности.

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, продолжающийся на протяжении всей беременности. Что касается аборта? Поскольку во время аборта плацента разрушена, то частота ФМХ увеличивается за счет дополнительного поступления к матери недифференцированных клеток-предшественников плода. Количество ДНК плода, обнаруженное в кровообращении матери после аборта в первом триместре выше у женщин, перенесших хирургический аборт, чем у женщин, перенесших химический аборт. Элективный аборт увеличивает степень ФМХ, что способствует развитию аутоиммунных заболеваний у женщин после аборта. Фетальные клетки могут дифференцироваться в активные Т-лимфоциты и реагировать против материнских клеток. Альтернативно, материнские Т-лимфоциты реагируют на клетки плода либо напрямую, когда фетальный микрохируризм клетки действуют как фетальные антигенпрезентирующие клетки (ФАПК), либо косвенно, когда антигены фетальных химерных клеток презентуются материнскими ФАПК.

Многое еще предстоит понять как в отношении микрохируризма плода, так и микрохируризма матери. Возможно, перенос клеток является неизбежным следствием плацентации. В случае микрохируризма плода мигрирующие клетки находятся в таком «наивном» плюрипотентном состоянии, что способны колонизировать мать без чрезмерной реакции. Попав в пул материнских стволовых клеток, они в силу ряда причин могут затем быть простимулированы к пролиферации и мобилизации вместе с ее собственными стволовыми клетками для восстановления тканей. Они могут играть более активную физиологическую роль, как предположили те же F.Ubeda и G.Wild [4]. Кстати, если их гипотеза подтвердится, то можно будет получить ответ как распределяются ресурсы между матерью и плодом. Каким бы ни был результат, наличие материнского микрохируризма и его наследственность поднимают захватывающие вопросы об индивидуальности и родстве на многих уровнях.

Клетки плода избирательно попадают в различные органы и ткани материнского организма. Так, при попадании в поврежденное материнское сердце они подвергаются дифференцировке в различные линии сердечных тканей. Используя метку усиленным зеленым флуоресцентным белком (eGFP), R.J. Kara и P. Bolli продемонстрировали приживление мультипотентных фетальных клеток в зонах повреждения материнского сердца. In vivo фетальные клетки eGFP+ образуют эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки и кардиомиоциты. Около 40% клеток плода в сердце матери экспрессируют каудальный гомеобокс2 (Cdx2), ранее связанный со стволовыми клетками трофобласта, которые, как полагают, формируют исключительно плаценту. Отсюда следует вывод: передача стволовых клеток плоду и матери, по-видимому, является критическим механизмом материнской реакции на повреждение сердца. Кроме того, идентификация Cdx2 как новый тип клеток позволяет рассматривать их как потенциальный фактор в регенеративной терапии сердечно-сосудистой системы [7].

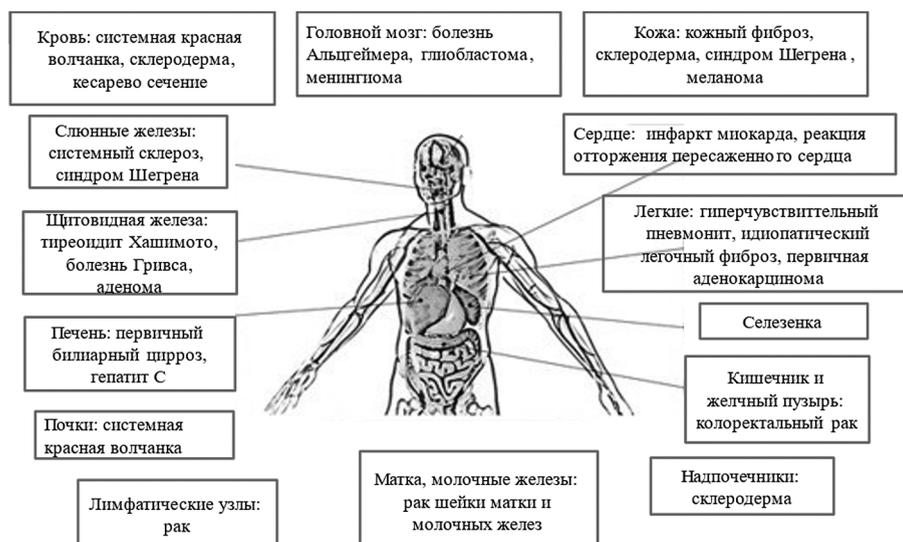
Описана высокая доля фетального микрохируризма при патологиях матери и плаценты, гестационных осложнениях, таких как анеуплоидии плода (синдром Дауна), преждевременных родах или выкидышах и плацентарной патологии. Функции фетальных клеток могут быть полезными, вредными или нейтральными для патофизиологии матери, причем эти роли могут быть противоречивыми, а не взаимоисключающими [8].

Подведем первые итоги: фетальные клетки обнаружены в различных органах, таких как кожа, селезенка, печень, головной мозг, легкие, сердце, почках, молочной железе, надпочечниках, щитовидной железе, лимфатических узлах, слюнных железах, матке, желчном пузыре и кишечнике (рис. 3). На рисунке представлены известные на сегодняшний день органы человека, в которых локализируются фетальные химерные клетки, и обозначены связанные с ними заболевания.

Колонизация материнского тела клетками потомства повышает вероятность того, что клетки старшего потомства могут, увеличивая «интервалы между родами», препятствовать имплантации последующих эмбрионов. «Интервалы между родами» регулируют возникновение внутрисемейных, внутригенных и внутрисоматических конфликтов, служат посредником между количеством детей и их выживаемостью.

Эволюционно оптимальный «интервал между родами» зависит от того, насколько часто мать может рожать детей. Люди достигли короткого «интервалов между родами», разделив раннее детство предков на фазу кормления грудью и фазу отъема, во время которой потомство кормится специально приготовленной пищей. Импринтированные гены влияют на время отлучения человека от груди и адренархе: гены, экспрессируемые по отцовской линии, способствуют задержке взросления в детстве, а гены, экспрессируемые по материнской линии, способствуют ускоренному созреванию. Весьма образно высказывание Jennifer Kotler и David Haig: «Темп человеческого детства: материнская нога давит на газ, отцовская нога — на педаль тормоза» [10].

Рис. 3.
Наличие фетального микрохимеризма (ФМц) в органах человека и связанных с ним заболеваний [8], с уточнениями



Материнский микрохимеризм (ММХ). 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.

Обнаруживают ММХ обычно при исследовании пуповинной крови с помощью высокочувствительной количественной ПЦР-диагностики. Однако обнаружение только свободной ДНК не доказывает обмена клетками. И действительно, при исследовании клеточного переноса мать–плод оказалось, что парциальная концентрация материнской ДНК в плазме пуповинной крови была более чем в 10 раз выше, чем определяемые материнские ядерные клетки. Используя метод флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), при изучении последовательностей X- и Y-хромосом в цельных клетках было установлено, что 20% мужских образцов пуповинной крови содержали женские клетки, предположительно, материнского происхождения [11].

До конца не ясно, как происходит перенос материнских клеток плоду или что регулирует этот процесс. После рождения материнские клетки также могут быть приобретены ребенком в период грудного вскармливания. При ММХ найдены разнообразные клетки периферической крови матери, включая макрофаги, В-клетки, естественные киллерные клетки и естественные киллерные Т-клетки, а в случаях заболевания детей идентифицированы материнские Т-лимфоциты [12]. Т-лимфоциты матери после переноса плоду сохраняют активность, о чем свидетельствует наличие у плода клеток с первоначальной антигенной специфичностью. У 15% новорожденных определяется антитуберкулиновый иммунитет за счет лимфоцитов, полученных от иммунных матерей.

Выявлены два фактора, которые можно измерить на ранних сроках беременности и которые позволяют предсказать наличие материнских клеток в образцах пуповинной крови при родах: высокие концентрации ассоциированного с беременностью протеина-А

(Pregnancy-Associated-Protein-A = PAPP-A) в первом триместре беременности ($p = 0,018$) и фето-материнская HLA-A и/или -DR совместимость ($p = 0,009$ и $p = 0,01$ соответственно) [13].

ММХ у новорожденного может быть связан с переносом опухолевых заболеваний. Гипотеза о том, что источником болезни Ходжкина у детей являются нерегулируемые материнские клетки, была высказана почти 50 лет назад, и с тех пор появлялись сообщения о детях с моноцитарным лейкозом, лимфомой, возникающей из естественных киллерных клеток, злокачественной меланомой, где источником заболевания была кровь матери [14].

Материнские клетки были найдены у потомства не только в виде циркулирующих в крови клеток, но и как дифференцированные тканевые клетки в каждом из исследованных органов человека, включая костный мозг, кожу, тимус, щитовидная железа, сердце, легкие, поджелудочную железу, печень, селезенку, почки и мышцы. Эти данные подтверждают идею о том, что недифференцированные стволовые клетки матери приживаются в костном мозге плода и становятся постоянным источником аллогенных предшественников. Эти материнские стволовые клетки могут быть обычным образом мобилизованы в ткани плода в период раннего развития, где они будут участвовать в органогенезе вместе с клетками организма ребенка [15].

Новая концепция иммунологической регуляции системы «мать–плод» обсуждается в работе Н.Н. Володина, А.Г. Румянцева, Л.Л. Панкратевой и соавт. [16] по результатам изучения взаимосвязи уровня ММХ с цитокиновым микроокружением и тяжестью легочной гипертензии (ЛГ) у недоношенных новорожденных детей с бронхолегочной дисплазией. Молекулярные сигналы, присутствующие у больных недоношенных новорожденных с ЛГ, формируются еще до рождения детей и могут быть использованы в качестве прогностических факторов развития данной патологии. Анализ профиля цитокинов показал значительный рост уровней провоспалительных цитокинов в образцах пуповинной крови при нарастании тяжести заболевания. Уровень ММХ также значительно выше у недоношенных детей по сравнению с доношенными. Выявлена

статистически значимая обратная корреляция средней силы ($R_s = -0,66$; $p = 0,0005$) между значениями ММХ и гестационным возрастом. Экспрессия FcγRI (CD64) повышена у недоношенных детей при рождении по сравнению с доношенными новорожденными, а генерализованная инфекция и сепсис в неонатальном периоде ассоциированы со сниженной экспрессией активационного рецептора FcγRIII (CD16) и регуляторного FcγRII (CD32) в течение как минимум 3 недель постнатального периода.

На моделях, подверженных иммунодефициту, было показано, что ММХ способен заполнять иммунные пробелы в иммунной системе новорожденных [17]. В присутствии трансформирующего фактора роста-бета (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 Treg у плода, приводя на более позднем этапе жизни к потенциальному аутоиммунному заболеванию.

Благодаря значительному совершенствованию технологии, 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 как дифтерия, столбняк и коклюш. Очевидно, что вакцинация матери увеличивает ММХ у младенцев [18].

Микрохимеризм у близнецов. Наличие клеток или тканей от двух особей, микрохимеризм, или наличие клеток и тканей, включающих гонады, тетрагаметного химеризма можно выявить с помощью цитогенетического анализа и анализа полиморфных генетических маркеров. Эти методологии включают определение половых хромосом, полиморфизмов главного комплекса гистосовместимости (HLA) и панелей коротких tandemных повторов (STR), плюс маркеры митохондриальной ДНК. В случаях двойчатых беременностей двойней выделяют три вида, касающиеся близнецов: 1) кроветворные, 2) гонадные и 3) фримартини/ ложный гермафродитизм. Близнецы разного пола и рожденная особь является женщиной либо с гонадной, либо с гонадной и кроветворной тканями. Использование метода STR в исследованиях химеризма может помочь дифференцировать подгруппы химеризма и АВ0.

Беременность разнояйцевыми близнецами также может привести к слиянию эмбрионов. Такие случаи могут быть у разного пола с интерсексуальностью или у однополых близнецов. Один из таких случаев,

наиболее изученный, рассматривался из-за спорного материнства двоих из троих детей и продемонстрировал доказательства химеризма и тетрагаметизма. Химеризм и тетрагаметный химеризм у человека имеет значение для аутоиммунитета, аллораспознавания и толерантности [19].

Считается, что у dizygотных близнецов химеризм возникает через плацентарные анастомозы, которые обеспечивают двунаправленный обмен гемопоэтическими стволовыми клетками. О частоте химеризма у близнецов до сих пор мало что известно, но ряд исследований показали связь между химеризмом и некоторыми состояниями, такими как аутизм, болезнь Альцгеймера и группой аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, синдром Шегрена и системный склероз. Помимо того, что химеризм групп крови АВ0, возможно, ошибочно принимают за подгруппы АВ0, перечисленные аутоиммунные заболевания могут влиять на другие серологические иммуногематологические тесты [20].

Много рассуждений о мужском микрохимеризме у женщин. В. N. Johnson и соавт. [21], проводя исследование периферической крови, обнаружили мужской микрохимеризм у значительного количества женщин (26,9%). Наличие брата-близнеца не повышало риск мужского микрохимеризма, а распространенность мужского микрохимеризма не объясняет наличие потомства мужского пола или наличие старшего брата.

О чем свидетельствуют полученные факты? Известно, что иммунная регуляция во время беременности смягчает аллосенсибилизацию и поддерживает толерантность к ненаследственным антигенам, обнаруженным в донорских клетках. Хотя определить конкретный источник, который способствует распространению микрохимеризма в последующих поколениях не удалось, но стало очевидным значение естественного микрохимеризма для общей популяции. Наличие мужского микрохимеризма среди женщин, не имеющих в анамнезе беременности, указывает на альтернативные источники микрохимеризма. Обнаруженная связь мужского микрохимеризма с возрастом позволяет предположить наличие дополнительных факторов, включая время, молекулярные характеристики и факторы внешней среды, способствующие существованию стойкого микрохимеризма.

Другие редкие формы микрохимеризма (в том числе обусловленные трудностями идентификации): переход из кровотока матери в организм плода клеток от предыдущих беременностей (миграция клеток старших братьев и сестёр к младшим через посредничество матери), обмен клетками между супругами изучены слабо.

Микрохимеризм и материнская заболеваемость

В последние годы публикуется все больше результатов исследований, которые предполагают, что микрохимеризм связан с патогенезом заболеваний. Образно говоря, даже «защитные гены становятся вредными, если они передаются во время беременности» [22].

Существует риск, что без защитного аллеля HLA женщины с большей вероятностью заболеют ревматоидным артритом и такими аутоиммунными заболеваниями как системная красная волчанка, системная склеродермия, синдром Шегрена, красный плоский лишай, если у них есть микрохимеризм. Существует

определенная последовательность иммунной защиты от аутоиммунного заболевания, приобретаемая посредством микрохимеризма. Возможные механизмы, приводящие к этим результатам, могут включать в себя реакцию иммунной системы, уничтожающую аллогенные клетки, или собственные клетки человека, вытесняющие донорские клетки в течение нескольких поколений клеточной репликации [23].

Микрохимеризм может быть связан с развитием аутоиммунных заболеваний, поскольку незрелые химерные Т-клетки в тканях хозяина могут активироваться и высвобождать воспалительные цитокины и хемокины, участвующие в аутоиммунных процессах [24]. Около 80% всех больных с аутоиммунными заболеваниями — это 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). Кажется разумным предположить, что фетальные клетки могут при определенных условиях стимулировать развитие сахарного диабета 1 типа, аутоиммунного тиреоидита, первичного билиарного цирроза печени.

Обнаружение химерных клеток плода в организме матери имеет прогностическое значение при раке молочной железы и колоректальном раке. Половые различия в заболеваемости и выживаемости рака, 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 присутствия мужской ДНК в образцах опухолей у женщин с диагнозом глиобластома или менингиомы. Флуоресцентную гибридизацию *in situ* для X- и Y-хромосом используют для обнаружения интактных мужских клеток в опухолевой ткани. ФМХ был обнаружен примерно в 80% случаев глиобластомы и в 50% случаев менингиомы [25].

Микрохимеризм мужского происхождения имеет непосредственное отношение к частоте рака головного мозга. М. Kamper-Jørgensen и соавт. в своей работе продемонстрировали, что по сравнению с женщинами с отрицательным микрохимеризмом мужского происхождения, у женщин с положительным микрохимеризмом риск заболеть раком головного мозга наблюдается в два раза меньше (коэффициент риска = 0,50 [0,33–0,77]). Хотя причины рака головного мозга в значительной степени остаются неизвестными, тем не менее, преобладание рака головного мозга у мужчин и снижение риска рака головного мозга при увеличении соответствующего сдвига в плане микрохимеризма среди женщин подтверждают благоприятную роль беременности [26]. Микрохимерные фетальные клетки группируются в опухолях легких у женщин спустя десятилетия после беременности. Их частота в опухолях легких в несколько раз выше, чем в окружающей здоровой легочной ткани.

Микрохимеризм в заживлении ран

Микрохимерные фетальные клетки выполняют важную функцию 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. На эту тему опубликована прекрасная исследовательская работа с цветными иллюстрациями и великолепной статистической выкладкой [27]. Плодные клетки могут рекрутироваться из костного мозга в места опухоли, где они берут на себя роль в иммуннадзоре и восстановлении тканей.

Микрохимеризм и медицинская этика

Традиционная биомедицина и связанная с ней медицинское право неохотно признают микрохимеризм — существование неассимилированных следов генетического материала, которые приводят к тому, что некоторые клетки тела имеют код, отличный от доминантной ДНК. Все это происходит на фоне очевидных фактов: микрохимеризм матери и плода повсеместно распространены в человеческой популяции. Наиболее актуальные вопросы касаются продолжающихся биомедицинских дебатов о том, полезен ли микрохимеризм с точки зрения расширения спектра иммунологических реакций организма, вреден ли он, провоцируя аутоиммунные заболевания, или просто

нейтрален по отношению к последующему здоровью. В любом случае в каком направлении спор ни развивается, любые биологические проблемы не могут быть отделены от социокультурных и этико-правовых последствий. Как только разнообразие кодирования ДНК установлены для конкретного индивидуума, отношения родства, идентификация законного отцовства и действие законов суррогатного материнства представляют прямой интерес. Основная задача заключается в том, способен ли наш этический и юридический аппарат решать столь сложные и неоднозначные проблемы. И мы не случайно ставим этот вопрос перед читателями журнала.

Заключение

Последствия микрохимеризма (МХ), связанного с беременностью, активно исследуются. Источник МХ и возраст на момент заражения определяют клинические эффекты, зависят от того, когда он приобретается или во время развития иммунной системы или во взрослой жизни. Женщины получают ММХ из клеток плода, приобретенных во время беременности. Микрохимеризм сохраняется спустя десятилетия как у матери, так и у ее потомства. Естественно-приобретенный МХ рассматривается как с положительной стороны, так и с отрицательной.

Вероятно, что молекулы HLA играют ключевую роль в определении воздействия ММХ. При аутоиммунном заболевании можно ожидать, что молекулы HLA класса II у лиц с МХ являются переменными. Женщины могут «заразиться» ФМХ в результате беременности, которая не привела к рождению живого ребенка. Долгосрочные последствия ФМХ плода, происходящего из этих источников, до настоящего времени за исключением участия в патогенезе аутоиммунных и онкологических заболеваний, совершенно неизвестны. Однако эффекты МХ могут отличаться от эффектов беременности, закончившейся рождением ребенка, еще и потому, что самопроизвольный аборт часто происходит из-за генетических аномалий плода. Существуют и другие потенциальные источники естественного происхождения МХ: он может происходить от старшего брата или сестры, поскольку женщина с ФМХ у плода от более ранней беременности может передать клетки последующему плоду. Доказательства, подтверждающие эти альтернативные источники МХ, были предоставлены в свое время в исследованиях Catherine Guettier и соавт., идентифицировавших мужские клетки в биоптатах печени девочек и образцах женских плодов [28].

Недавние исследования в отношении МХ показали широкий спектр последствий для здоровья человека. Аналогично эффекту «трансплантат против опухоли», который наблюдается при

трансплантации гемопоэтических клеток, было высказано предположение, что ФМХ обеспечивает дополнительную защиту от рака молочной железы. Пользу для развития плода и новорожденного также может приносить ММХ. Концепция «здорового аллоиммунитета» предлагается в качестве альтернативы иммунологической парадигме.

Новые оттенки появились у понятий «свой» и «чужой» в иммунологическом контексте. Теория микрохимеризма считает, что «чужие» клетки изначально находятся как «свои» в организме, практически во всех тканях и органах и могут сопровождать человека всю жизнь. Понимание молекулярных основ естественного химеризма составляют базис акушерства и гинекологии/женского здоровья, трансплантационной медицины и иммунологии. Есть сведения, что когда клетки плода вызывают конфликт интересов, то они могут изменять постнатальную физиологию матери, вмешиваясь в процессы лактации, терморегуляции, пластичности нейронов (страдает степень материнской привязанности) и увеличивая только приспособленность плода [29].

Воздействие ненаследственных материнских антигенов улучшает прогноз будущих беременностей, снижает аллосенсибилизацию. Поскольку во время беременности происходит множество изменений, осложнение иммунной толерантности уравновешивается взаимодействием с ненаследуемыми материнскими антигенами и, вероятно, позволяет лучше понимать проблемы иммунной сенсибилизации и аллотрансплантации [17]. Уже сейчас результаты трансплантации пуповинной крови улучшаются, когда несовпадающие аллели HLA между донором и реципиентом включают ненаследуемый материнский антиген.

Выявление МХ пока вызывает гораздо больше вопросов, чем ответов, однако вполне очевидно, что полученные результаты могут в корне изменить парадигму аутоиммунных заболеваний, суть трансплантологии, позволит, безусловно, решить вопрос внедрения более совершенных технологий лечения.

Литература | References

- Rumyantsev A. G, Mareeva YU.M. [Maternal microchimerism and its clinical significance]. *Pediatrics n. a. G. N. Speransky*. 2011; 90 (4):6–11. (in Russ.)
Румянцев А. Г., Мареева Ю. М. Материнский микрохимеризм и его клиническое значение. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2011; Том 90, № 4: 7–12.
- Cismaru A., Pop L., Berindan-Neagoe I. Incognito: Are Microchimeric Fetal Stem Cells that Cross-Placental Barrier Real Emissaries of Peace? *Stem Cell Reviews and Reports*. 2018; 14(5): 632–641. doi: 10.1007/s12015-018-9834-9.
- Burton G. J. Fetal microchimerism, pregnancy epiphenomenon or kinship indicator? *Proc Biol Sci*. 2023 Oct 11;290(2008):20231906. doi: 10.1098/rspb.2023.1906.
- Ubeda E., Wild G. Microchimerism as a source of information of future pregnancies. *Proc Biol Sci*. 2023 Aug 30;290(2005):20231142. doi: 10.1098/rspb.2023.1142.
- Shrivastava S., Naik R, Suryawanshi H., Gupta N. J Oral Microchimerism: A new concept. *Maxillofac Pathol*. 2019 May-Aug; 23(2): 311. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_85_17.
- Galofré J. C. Microchimerism in Graves' disease. *J Thyroid Res*. 2012; vol. 2012:724382. doi: 10.1155/2012/724382.
- Kara R. J., Bolli P., Karakikes I., Matsunaga I., Tripodi J., Tanweer O., Altman P., Shachter N. S., Nakano A., Najfeld V., Chaudhry H. W. Fetal cells traffic to injured maternal myocardium and undergo cardiac differentiation. *Circ Res*. 2012;110:82–93. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.249037.
- 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.
- Cómitre-Mariano B., Martínez-García M., García-Gálvez B., Paternina-Die M., Desco M., Carmona S., Gómez-Gavro M. V. Feto-maternal microchimerism: Memories from pregnancy. *iScience*. 2021 Dec 29;25(1):103664. doi: 10.1016/j.isci.2021.103664.

10. 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.
11. Beksac M. S., Fadiloglu E., Cakar A. N. et al. Fetal cell microchimerism; normal and immunocompromised gestations in mice. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2020;39:277–287. doi: 10.1080/15513815.2019.1651803.
12. Loubiere L. S., Lambert N. C., Flinn L. J., Erickson T. D., Yan Z., Guthrie K. A., Vickers K. T., Nelson J. L. Maternal microchimerism in healthy adults in lymphocytes, monocyte/macrophages, and NK cells. *Lab. Invest.* 2006; 86: 1185–1192. doi: 10.1038/labinvest.3700471.
13. Haddad M. E., Karlmark K. R., Donato X. C. et al. Factors Predicting the Presence of Maternal Cells in Cord Blood and Associated Changes in Immune Cell Composition. *Front Immunol.* 2021 Apr 22;12:651399. doi: 10.3389/fimmu.2021.651399.
14. Burlingham W. J., Nelson J. L. Microchimerism in cord blood: mother as anticancer drug. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(7):2190–1. doi: 10.1073/pnas.1120857109.
15. Bianchi D. W., Khosrotehrani K., Way S. S., MacKenzie T. C., Bajema I., O'Donoghue K. Forever Connected: The Lifelong Biological Consequences of Fetomaternal and Maternofetal Microchimerism. *Clin Chem.* 2021 Jan 30;67(2):351–362. doi: 10.1093/clinchem/hvaa304.
16. Volodin N. N., Romyantsev A. G., Mileva O. I., Pankratova L. L., Mukhin V. E. A new concept of immunological regulation of the mother–fetus system: the fetus as a key player in maintaining immune homeostasis. *Pediatrics n. a. G. N. Speransky.* 2020; 99 (1): 45–51. (in Russ.)
Володин Н. Н., Румянцев А. Г., Милева О. И., Панкратьева Л. Л., Мухин В. Е. Новая концепция иммунологической регуляции системы «мать–плод»: плод как ключевой игрок в поддержании иммунного гомеостаза. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского.* 2020; 99 (1): 45–51.
17. Kinder J. M., Stelzer I. A., Arck P. C., Way S. S. Immunological implications of pregnancy-induced microchimerism. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17(8):483–94. doi: 10.1038/nri.2017.38.
18. Callender M., Harvill E. T. Maternal vaccination: shaping the neonatal response to pertussis. *Front Immunol.* 2023 Jul 12;14:1210580. doi: 10.3389/fimmu.2023.1210580.
19. Yunis E. J., Zuniga J., Romero V., Yunis E. J. Chimerism and tetragametic chimerism in humans: implications in autoimmunity, allorecognition and tolerance. *Immunol Res.* 2007;38(1–3):213–36. doi: 10.1007/s12026-007-0013-3.
20. Tavares L., Da Costa D. C., Batschauer A. P. B. et al. Blood chimerism in twins. *Immunohematology.* 2018;34:151–157.
21. Johnson B. N., Peters H. E., Lambalk C. B. et al. Male microchimerism in females: a quantitative study of twin pedigrees to investigate mechanisms. *Hum Reprod.* 2021 Aug 18;36(9):2529–2537. doi: 10.1093/humrep/deab170.
22. Collison J. Protective genes become harmful when shared via pregnancy. *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Nov;15(11):637. doi: 10.1038/s41584-019-0315-6.
23. 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; 116:19600–19608. doi: 10.1073/pnas.1904779116.
24. 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.
25. 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.
26. 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 Jul;149(8):5469–5474. doi: 10.1007/s00432-022-04494-0.
27. 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.
28. Guettier C., Sebah M., Buard J. et al. Male cell microchimerism in normal and diseased female livers from fetal life to adult hood. *Hepatology.* 2005;42:35–43. doi: 10.1002/hep.20761.
29. 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.